

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-95776

(43)公開日 平成10年(1998)4月14日

(51) Int.Cl.
C 07 D 239/78
A 61 K 31/415
31/445
31/505
C 07 D 215/48

識別記号

ABN

F I
C 07 D 239/78
A 61 K 31/415
31/445
31/505
C 07 D 215/48

ABN

審査請求 有 請求項の数23 OL (全 78 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-195696
(62)分割の表示 特願平5-506780の分割
(22)出願日 平成4年(1992)9月30日

(31)優先権主張番号 特願平3-320853
(32)優先日 平3(1991)9月30日
(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000000217
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72)発明者 高瀬 保孝
茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ
紫山寮308

(72)発明者 渡辺 信久
茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン
学園105

(72)発明者 松井 誠
愛知県名古屋市昭和区山里町69番地

(74)代理人 弁理士 古谷 肇 (外3名)

最終頁に続く

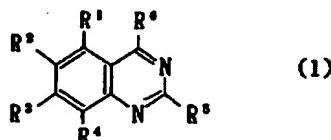
(54)【発明の名称】 含窒素複素環化合物

(57)【要約】

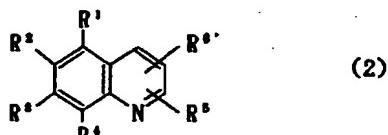
【課題】 種々の虚血性心疾患等に有効な含窒素複素環化合物の提供。

【解決手段】 一般式(1)～(4)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容できる塩、及びそれを有効成分とするホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤。

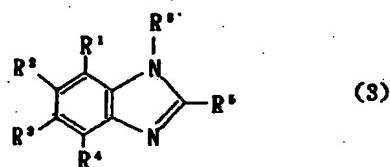
【化1】



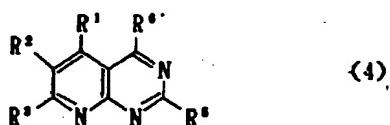
【化2】



【化3】



【化4】



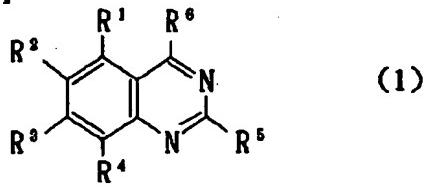
[式中R¹, R², R³及びR⁴はH、シアノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基等、R⁵はH、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基等、R⁶及UR⁶はH、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基等を意味する。]

1

【特許請求の範囲】

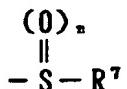
【請求項1】下記一般式(1)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容できる塩。

【化1】



(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハイドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アシルアミノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、式

【化2】



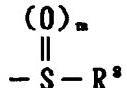
(式中、R⁷は低級アルキル基を意味し、nは0又は1～2の整数を意味する。)で示される基、又は、式

【化3】



(式中、R⁸及びR⁹は同一又は相異なる水素原子あるいは低級アルキル基を意味する。R⁸とR⁹は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。)で示される基を意味する。また、R¹、R²、R³及びR⁴のうちの2つが一緒にになってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ又はフェニル環を形成してもよい。R⁵は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ヒドラジノ基、低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルケニル基、ハイドロキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、式

【化4】

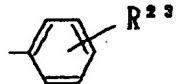


(式中、R⁸は低級アルキル基を意味し、mは0又は1～2の整数を意味する。)で示される基、式-O-R⁹(式中、R⁹は保護されていてもよいハイドロキシアルキル

2

基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基を意味する。)で示される基、式

【化5】



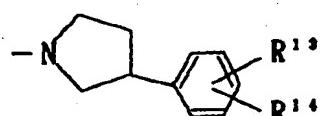
(式中、R¹³は水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハイドロキシアルキル基又はハイドロキシアルキ

10 ルオキシ基を意味する。)で示される基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリル基、置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキソリル基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリルアルキル基、置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキソリルアルキル基、式-C(R¹⁴)=X [式中、Xは酸素原子、硫黄原子又は式=N-R¹⁵] (式中、R¹⁵は水酸基、シアノ基又は保護されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基を意味する。)で示される基を意味し、R¹³は水素原子又は低級アルキ

20 基を意味する。)で示される基、又は式-NR¹⁶R¹⁷ (式中、R¹⁶及びR¹⁷は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、ハイドロキシアルキル基、アミノアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシアルキルカルバモイル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、1, 3-ベンゾジオキソリルアル

30 キル基又は1, 4-ベンゾジオキソリルアルキル基を意味する。さらに、R¹⁶とR¹⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。)で示される基を意味する。R¹⁶は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、1, 3-ベンゾジオキソリルアルキルオキシ基、1, 4-ベンゾジオキソリルアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニルアルキルオキシ基、式

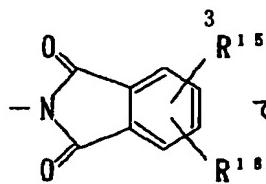
【化6】



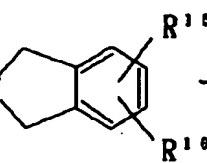
40

(式中、R¹³、R¹⁴は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、R¹³、R¹⁴は一緒にになってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。)で示される基、式

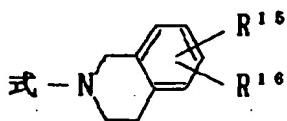
【化7】



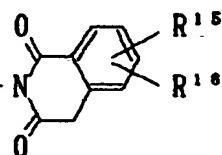
で示される基、式 $-N$ ()で示される基、



で示される基、式 $-N$ ()で示される基、

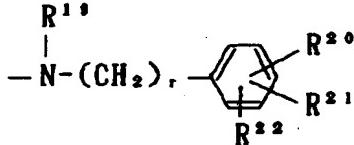


式 $-N$ ()で示される基、式 $-N$ ()で示される基



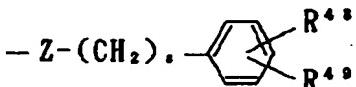
原子、水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を意味する。) で示される基、又は式

【化12】



(これらの式中、R¹⁵、R¹⁶は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらにR¹⁵とR¹⁶は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。)、ピペリジン-4-スピロ-2'-ジオキサン-1-イル基、式

【化8】



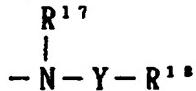
(式中、R⁴⁸、R⁴⁹は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、R⁴⁸とR⁴⁹は、一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。Zは硫黄原子又は酸素原子を意味する。sは0又は1~8の整数を意味する。) で示される基、式

【化9】



(式中、R⁵⁰は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、ハイドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を意味する。) で示される基、式

【化10】



(式中、R¹⁷は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシアル基、保護されていてもよいカルボキシアル基又はハイドロキシアル基を意味する。Yは式-(CH₂)_q- (式中、qは0又は1~8の整数を意味する) で示される基、又は式

【化11】

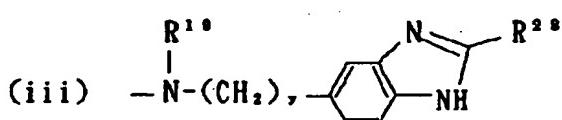
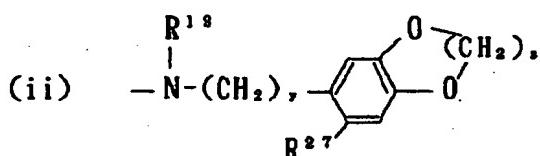
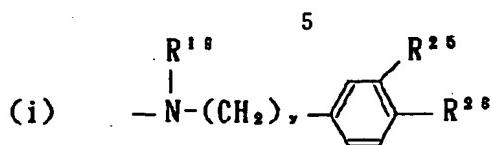


で示される基を意味する。さらに式-(CH₂)_q- で示される基において、qが1~8の整数のとき、それぞれの炭素は1~2個の置換基を有していてもよい。R¹⁸は水素

30 原子、水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を意味する。) で示される基、又は式

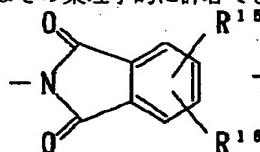
【化13】

(式中、R¹⁹は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシアル基又はハイドロキシアル基を意味する。R²⁰、R²¹、R²²は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアル基、低級アルケニル基、アシル基、アシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ハイドロキシイミノアルキル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、アルキルオキシカルボニルオキシ基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。また、R²⁰、R²¹、R²²のうち2つが一緒になって窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環を形成することができる。rは0又は1~8の整数を意味する。) で示される基を意味する。但し、R¹⁸が下記式(i)、(ii)又は(ii)で示される基である場合を除く。

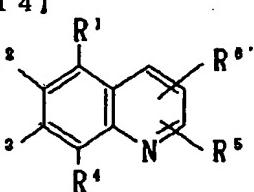


(式中、R¹⁸は前記の意味を有する。R²⁵はハロゲン原子を意味する。R²⁶は低級アルコキシ基を意味する。R²⁷は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。R²⁸は水素原子又は低級アルキル基を意味する。yは1～4の整数を意味する。zは1又は2を意味する。)】

【請求項2】 下記一般式(2)で表される含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。
* 20



で示される基、式

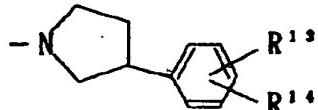


6

(2)

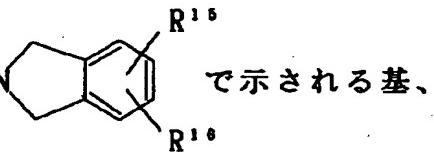
〔式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は前記の意味を有する。R⁶は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、1,3-ベンゾジオキソリルアルキルオキシ基、1,4-ベンゾジオキソリルアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニルアルキルオキシ基、式

【化15】

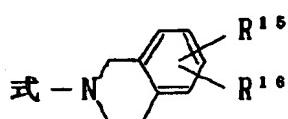


〔式中、R¹³、R¹⁴は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、R¹³、R¹⁴は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。〕で示される基、式

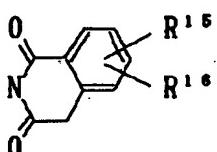
【化16】



で示される基、式

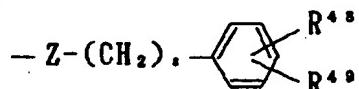


式で示される基、式



で示される基、式

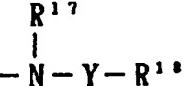
(これらの式中、R¹⁵、R¹⁶は、同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらにR¹⁵とR¹⁶は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。)、ピペリジン-4-スピロ-2'-ジオキサン-1-イル基、式
【化17】



(式中、R⁴⁸、R⁴⁹は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、R⁴⁸とR⁴⁹は、一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。Zは硫黄原子又は酸素原子を意味する。sは0又は1～8の整数を意味する。)で示される基、式

40 (式中、R⁵⁰は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、ハイドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を意味する。)で示される基、式

【化18】



〔式中、R¹⁷は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はハイドロキシアルキル基を意味す

50

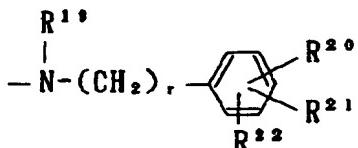
る。Yは式-(CH₂)_q- (式中、qは0又は1~8の整数を意味する)で示される基、又は式

【化 20】



で示される基を意味する。さらに式-(CH₂)_n-で示される基において、qが1～8の整数のとき、それぞれの炭素は1～2個の置換基を有していてもよい。R¹⁰は水素原子、水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、アシリル基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を意味する。】で示される基、又は式

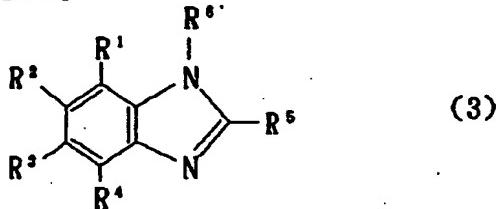
[化21]



(式中、R¹⁹ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はハイドロキシアルキル基を意味する。R²⁰、R²¹、R²² は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アシル基、アシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ハイドロキシイミノアルキル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、アルキルオキシカルボニルオキシ基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。また、R²⁰、R²¹、R²² のうち 2つが一緒になって窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環を形成することができる。rは0又は1～8の整数を意味する。) で示される基を意味する。)

【請求項3】 下記一般式(3)で表される含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【化22】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記の意味を有する。]

【請求項4】 下記一般式(4)で表される含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

[化23]

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{R}^2 - \text{C}_6\text{H}_3 - \text{C}_6\text{H}_3 - \text{N} = \text{N} - \text{R}^6 \\
 | \qquad | \\
 \text{R}^3 \qquad \text{R}^4
 \end{array}$$

(4)

[式中、 R' 、 R'' 、 R''' 、 $R^{(4)}$ 及び $RR^{(4)}$ は前記の意味を有する。]

【請求項5】 R^1 、 R^2 、 R^3 及び UR^4 が同一又は相異なる水素原子、シアノ基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基である請求項1～4のいずれか一項に記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項6】 R' 、 R'' 、 R''' 及び R^4 のうちの1つがシアノ基、塩素原子又はメトキシ基である請求項1～4のいずれか一項に記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 7】 前記一般式(1)において、R²がシアノ基である請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

20 【請求項 8】 前記一般式(1)において、R²がハロゲン原子である請求項 1 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項9】 前記一般式(1)において、R²が塩素原子である請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項10】 前記一般式(1)において、R²が低級アルコキシ基である請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 11】 前記一般式(1)において、 R^2 がメトキシ基である請求項 1 記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項12】 前記一般式(1)において、 R^5 が式一NR₁及びSR₁₂は同一又は相異なる水素原

子、低級アルキル基、ハイドロキシアルキル基、アミノアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、アルキルカルバモイル基、1, 3-ベンゾジオキソリルアルキル基又は1, 4-ベンゾジオキソリルアルキル基を意味する。さらに、R¹¹とR¹²は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。)で示される基である請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 13】 前記一般式(1)において、 R^5 が式

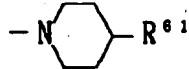
【化24】



(式中、R⁶⁰ は保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基)

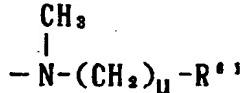
基、保護されていてもよいカルボキシル基、ハイドロキシアルキル基、カルボキシアルキル基又はヘテロアリール基を意味する。)で示される基である請求項1に記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項14】 前記一般式(1)において、R⁵が式【化25】



(式中、R⁶は保護されていてもよいカルボキシル基又はヘテロアリール基を意味する。)で示される基である請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項15】 前記一般式(1)において、R⁵が式【化26】



(式中、R⁷は保護されていてもよいカルボキシル基、uは3又は4を意味する。)で示される基である請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項16】 請求項1～4記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤。

【請求項17】 請求項1～4記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするサイクリック-GMPホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤。

【請求項18】 請求項1～4記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする虚血性心疾患予防・治療剤。

【請求項19】 請求項1～4記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする狭心症予防・治療剤。

【請求項20】 請求項1～4記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする高血圧予防・治療剤。

【請求項21】 請求項1～4記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする心不全予防・治療剤。

【請求項22】 請求項1～4記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする喘息予防・治療剤。

【請求項23】 請求項1～4記載の含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩と、薬理学的に許容される賦形剤とかなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として優れた作用を有する含窒素複素環化合物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】虚血性心疾患の1つである狭心症は、これまで高齢者に多い疾患として知られてきた。その治療剤としては、硝酸及び亜硝酸化合物、カルシウム拮抗剤、β-遮断剤などが使われてきたが、狭心症治療や心筋梗塞への進展予防にはまだまだ効果が不十分である。さらに最近、生活形態の変化、社会の複雑化に伴うストレスの増大などにより、狭心症患者の年齢の低下、病態の複雑化などがみられるようになり、新しいタイプのより優れた薬剤が渴望されている。

【0003】現在使用されている先に挙げた薬剤のうち、硝酸及び亜硝酸化合物の作用は、細胞内セカンドメッセンジャーとして知られているサイクリックヌクレオチドの中のサイクリックGMP(以下cGMPと略す)

が関与していると考えられている。cGMPについては血管平滑筋ならびに気管支平滑筋の弛緩作用がよく知られている。これらの薬剤の作用機序は必ずしも明らかではないが、このcGMPの活性はグアニレートシクラーゼを活性化し、cGMP合成を促進することに起因するものと一般に考えられている。しかし、これらの薬剤は、生物学的利用率が低く、比較的作用時間が短い。また、耐性を生じることが報告されており、臨床上問題となっている。

【0004】このような実情に鑑み、本発明者等は新しいタイプのより優れた薬剤を開発すべく探索研究に着手した。すなわち本発明者らは、cGMPホスホジエステラーゼ(以下cGMP-PDEと略す)阻害作用に着目し、これらの作用を有する化合物について長年にわたって鋭意研究を重ねてきた。その結果下記に示す含窒素複素環化合物がこれらの作用を有し、種々の虚血性心疾患などに有効であることを見出し、本発明を完成了。

【0005】医薬として有用なキナゾリン誘導体としては、例えば特表平2-502462号が挙げられるが、本発明化合物とは構造・作用共に異なるものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式(1)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理学的に許容できる塩を提供する。

【0007】

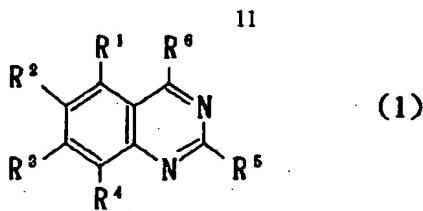
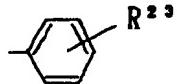
【化27】

12

基又は置換されていてもよいベンジル基を意味する。)で示される基、式

【0016】

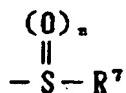
【化31】



【0008】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハイドロキシアル基、ニトロ基、シアノ基、アシリアルアミノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、式

【0009】

【化28】



【0010】(式中、 R^7 は低級アルキル基を意味し、 n は0又は1~2の整数を意味する。)で示される基、又は、式

【0011】

【化29】

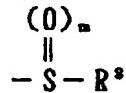


【0012】(式中、 R^{45} 及び R^{46} は同一又は相異なる水素原子あるいは低級アルキル基を意味する。 R^{45} と R^{46} は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。)で示される基を意味する。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうちの2つが一緒にになってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ又はフェニル環を形成してもよい。

【0013】 R^5 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ヒドロジノ基、低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルケニル基、ハイドロキシアル基、保護されていてもよいカルボキシル基、式

【0014】

【化30】



【0015】(式中、 R^8 は低級アルキル基を意味し、 m は0又は1~2の整数を意味する。)で示される基、式 $-0-\text{R}^9$ (式中、 R^9 は保護されていてもよいハイドロキシアル基、保護されていてもよいカルボキシアル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル

10

20

30

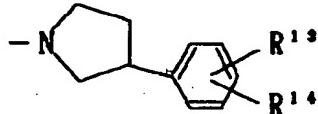
40

低級アルキル基、ハイドロキシアルキル基又はハイドロキシアルキルオキシ基を意味する。)で示される基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリル基、置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキソリル基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリルアルキル基、置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキソリルアルキル基、式 $-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{X}$ (式中、 X は酸素原子、硫黄原子又は式 $=\text{N}-\text{R}^{10}$ (式中、 R^{10} は水酸基、シアノ基又は保護されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基を意味する。)で示される基を意味し、 R^{11} は水素原子又は低級アルキル基を意味する。)で示される基、又は式 $-\text{NR}^{12}$ (式中、 R^{12} 及び R^{13} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、ハイドロキシアル基、アミノアル基、保護されていてもよいカルボキシアル基、アルキルカルバモイル基、保護されていてもよいカルボキシアル基カルバモイル基、置換されていてもよいヘテロアリールアル基、1, 3-ベンゾジオキソリルアル基又は1, 4-ベンゾジオキソリルアル基を意味する。さらに、 R^{12} と R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる。また、この環は置換されていてもよい。)で示される基を意味する。

【0018】 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、1, 3-ベンゾジオキソリルアル基オキシ基、1, 4-ベンゾジオキソリルアル基オキシ基、置換されていてもよいフェニルアル基オキシ基、式

【0019】

【化32】



【0020】(式中、 R^{13} 、 R^{14} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、 R^{13} 、 R^{14} は一緒にになってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてもよい。)で示される基、式

【0021】

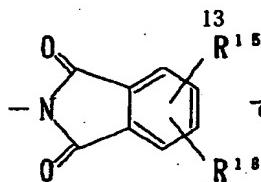
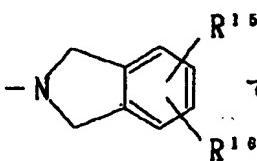
【化33】

50

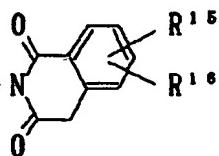
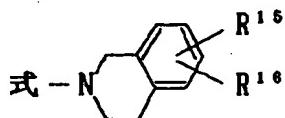
(8)

特開平10-95776

14

で示される基、式 $-N$ 

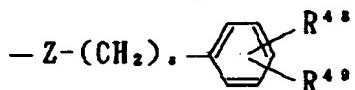
で示される基、



【0022】(これらの式中、 R^{15} 、 R^{16} は、同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに R^{15} と R^{16} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していくてもよい。)、ピペリジン-4-スピロ-2'-ジオキサン-1-イル基、式

【0023】

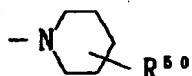
【化34】



【0024】(式中、 R^a 、 R^b は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、 R^a と R^b は、一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していくてもよい。 Z は硫黄原子又は酸素原子を意味する。 s は0又は1~8の整数を意味する。)で示される基、式

【0025】

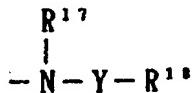
【化35】



【0026】(式中、 R^e は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護されていてよいカルボキシル基、シアノ基、ハイドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を意味する。)で示される基、式

【0027】

【化36】



【0028】(式中、 R^f は水素原子、低級アルキル基、アシリル基、低級アルコキシアルキル基、保護されていてよいカルボキシアルキル基又はハイドロキシアルキル基を意味する。 Y は式 $-(CH_2)_q-$ (式中、 q は0又は1~8の整数を意味する)で示される基、又は式

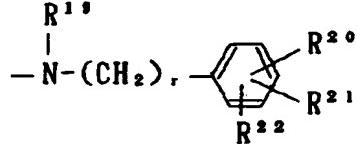
【0029】

【化37】

20 【0030】で示される基を意味する。さらに式 $-(CH_2)_q-$ で示される基において、 q が1~8の整数のとき、それぞれの炭素は1~2個の置換基を有していてよい。 R^{10} は水素原子、水酸基、保護されていてよいカルボキシル基、シアノ基、アシリル基、置換されていてよいヘテロアリール基又は置換されていてよいシクロアルキル基を意味する。]で示される基、又は式

【0031】

【化38】



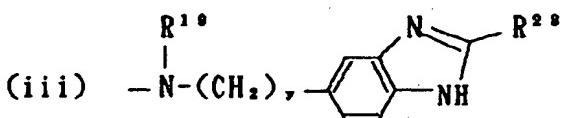
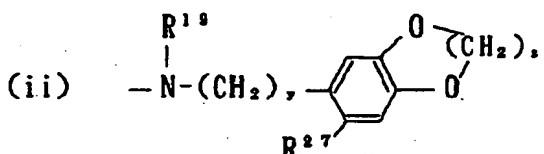
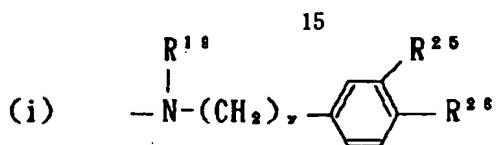
30 【0032】(式中、 R^{19} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アシリル基、保護されていてよいカルボキシアルキル基又はハイドロキシアルキル基を意味する。 R^g 、 R^h 、 R^i は同一又は相異なる水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アシリル基、アシリルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ハイドロキシイミノアルキル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、アルキルオキシカルボニルオキシ基又は置換されていてよいヘテロアリール基を意味する。また、 R^g 、 R^h 、 R^i のうち2つが一緒になって窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を含んでいてよい飽和又は不飽和の環を形成することができる。 r は0又は1~8の整数を意味する。)で示される基を意味する。

40 【0033】但し、 R^g が下記式(i)、(ii)又は(iii)で示される基である場合を除く。

【0034】

【化39】

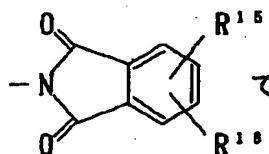
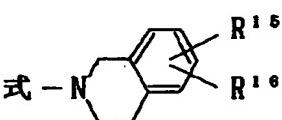
(9)



【0035】(式中、 R^{18} は前記の意味を有する。 R^{25} はハロゲン原子を意味する。 R^{26} は低級アルコキシ基を意味する。 R^{27} は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。 R^{28} は水素原子又は低級アルキル基を意味する。 y は1~4の整数を意味する。 z は1又は2を意味する。) また、本発明は、下記一般式(2)で表される含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を提供する。

【0036】

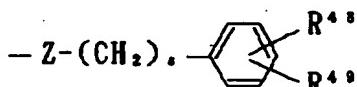
【化40】

 R^{15}  R^{16}

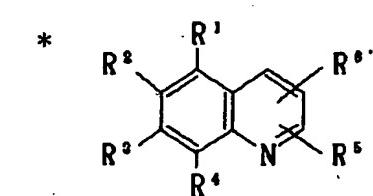
【0042】(これらの式中、 R^{15} 、 R^{16} は、同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに R^{15} と R^{16} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてよい。)、ピペリジン-4-スピロ-2'-ジオキサン-1-イル基、式

【0043】

【化43】



【0044】(式中、 R^a 、 R^b は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味す



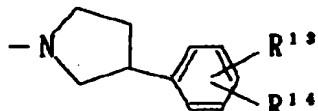
(2)

【0037】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記の意味を有する。)

10 【0038】 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、1,3-ベンゾジオキソリルアルキルオキシ基、1,4-ベンゾジオキソリルアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニルアルキルオキシ基、式

【0039】

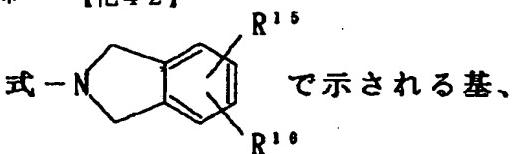
【化41】



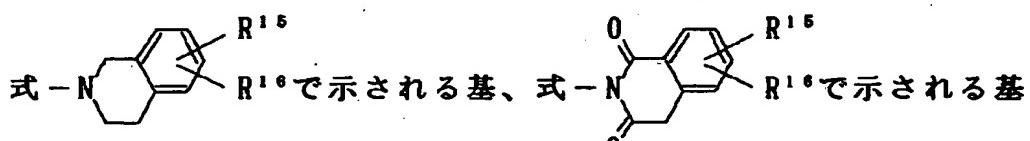
20 【0040】(式中、 R^{13} 、 R^{14} は同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。さらに、 R^{13} 、 R^{14} は一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてよい。)で示される基、式

【0041】

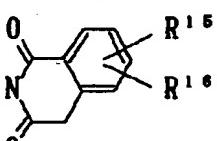
【化42】

 R^{15} R^{16}

で示される基、

 R^{15} R^{16}

で示される基、

 R^{15} R^{16}

る。さらに、 R^a と R^b は、一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成していてよい。Zは硫

40 黄原子又は酸素原子を意味する。 s は0又は1~8の整数を意味する。)で示される基、式

【0045】

【化44】

 R^{50}

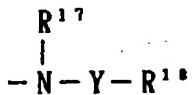
【0046】(式中、 R^{50} は水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護されていてよいカルボキシル基、シアノ基、ハイドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を意味する。)で示される

50

基、式

【0047】

【化45】



【0048】〔式中、R¹⁷は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルコキシアルキル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はハイドロキシアルキル基を意味する。Yは式-(CH₂)_q-〔式中、qは0又は1~8の整数を意味する〕で示される基、又は式

【0049】

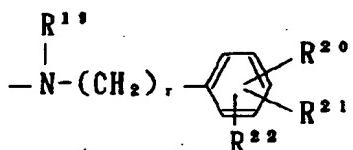
【化46】



【0050】で示される基を意味する。さらに式-(CH₂)_q-で示される基において、qが1~8の整数のとき、それぞれの炭素は1~2個の置換基を有していてもよい。R¹⁸は水素原子、水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、アシル基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよいシクロアルキル基を意味する。〕で示される基、又は式

【0051】

【化47】

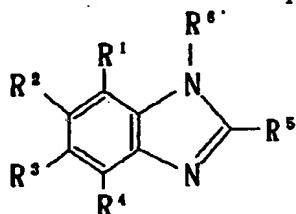


【0052】〔式中、R¹⁹は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、アシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基又はハイドロキシアルキル基を意味する。R²⁰、R²¹、R²²は同一又は相異なる水素原子、ハログン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルケニル基、アシル基、アシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、ハイドロキシミノアルキル基、アルキルオキシカルボニルアミノ基、アルキルオキシカルボニルオキシ基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。また、R²⁰、R²¹、R²²のうち2つが一緒になって窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の環を形成することができる。rは0又は1~8の整数を意味する。〕で示される基を意味する。〕

また、本発明は、下記一般式(3)で表される含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を提供する。

【0053】

【化48】



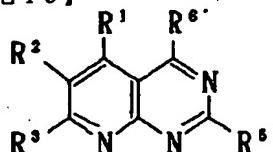
(3)

【0054】〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は前記の意味を有する。〕

10 また、本発明は、下記一般式(4)で表される含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を提供する。

【0055】

【化49】



(4)

20 【0056】〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は前記の意味を有する。〕

また、本発明は、前記一般式(1)~(4)で表される含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする、ホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な、特にサイクリック-GMPホスホジエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤を提供する。そのような疾患として、虚血性心疾患、具体的には狭心症、高血圧、心不全及び喘息が挙げられる。

20 【0057】さらに、本発明は、前記含窒素複素環化合物又はその薬理学的に許容できる塩と、薬理学的に許容される賦形剤とからなる医薬組成物を提供する。

【0058】本発明化合物(1)~(4)における上記の定義において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹の定義にみられる低級アルキル基とは、炭素数1~8の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基(アミル基)、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルブチル基、1,2,2-トリメチルブチル基、1-エチル-1-メチルブチル基、1-エチル-2-メチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基などを意味する。これらの中好ましい基としては、メチル

基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げることができる。これらのうち特に好ましい基としては、メチル基、エチル基を挙げることができる。

【0059】また、これら低級アルキル基は、末端の炭素原子がスルホン酸基($-SO_3H$)や式- ONO_2 で示される基で置換されてもよい。さらに、スルホン酸基は、式- SO_3Na 、式- SO_3K で示される基のような塩を形成してもよい。

【0060】 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の定義にみられるハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基とは、上記低級アルキル基の水素原子が1個または2個以上ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を意味する。

【0061】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} の定義の中にみられる低級アルコキシ基とは、炭素数1～8の直鎖もしくは分枝状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブロボキシ基、イソブロボキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2、3-ジメチルブトキシ基、ヘキシルオキシ基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メトキシ基、エトキシ基などを挙げができる。

【0062】 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} の定義にみられる低級アルケニル基とは、上記低級アルキル基から誘導される基、例えばエチレン基、プロピレン基、ブチレン基、イソブチレン基などを挙げができる。

【0063】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} の定義にみられるハイドロキシアルキル基とは、上記の低級アルキル基から誘導される基を意味する。

【0064】 R^9 の定義において、保護されていてもよいハイドロキシアルキル基とは、ハイドロキシアルキルにおける水酸基が、例えばニトロ基で保護された基である場合や、メチル基、エチル基など上記に掲げた低級アルキル基で保護された基である場合や、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、ビバロイル基、ニコチノイル基などのアシル基で保護された基である場合や、その他cGMP-PDE阻害活性を有すると思われる基で保護された基である場合が挙げられる。また、これらの保護基は生体内ではなくて又はそのままで薬効を発揮する。

【0065】 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} の定義にみられるアシル基とは、脂肪族、芳香族、複素環から誘導されたアシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ビバロイル基などの低級アルカノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基などのアロイル基、フロイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル

基などのヘテロアロイル基などを挙げができる。これらのうち好ましくは、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基などを挙げができる。

【0066】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{20} の定義においてカルボキシル基の保護基としては、メチル、エチル、t-ブチルなどの低級アルキル基；p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、3、4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルなどの置換基を有していても良いフェニル基で置換された低級

10 アルキル基；2、2、2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化低級アルキル基；ビバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ビバロイルオキシエチル、2-ビバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基；パルミトイロキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイロキシエチルなどの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；カルボキシメチル、2-カルボキシエチル等のカルボキシ低級アルキル基；3-フタリジル等の複素環基；4-グリシルオキシベンゾイルオキシメチル、4-[N-(t-ブトキシカルボニル)グリシルオキシ]ベンゾイルオキシメチル等の置換基を有していても良いベンゾイルオキシ低級アルキル基；(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル等の(置換ジオキソレン)低級

20 アルキル基；1-シクロヘキシルアセチルオキシエチル等のシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル等のシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基などが挙げられる。

【0067】更に、種々の酸アミドとなっていても良いが、生体内で分解してカルボキシル基になりうる保護基であればいかなるものでも良い。これらの保護基は、生体内ではなくて又はそのまま薬効を発揮する。

【0068】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} の定義にみられる置換されてもよいシクロアルキル基とは、炭素数3～8のものを意味するが、好ましくは炭素数3～6のものである。

【0069】 R^5 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} の定義にみられる置換されてもよいヘテロアリール基においてヘテロアリールとは、ヘテロ原子として1～2個の酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含んだ5～7員環の単環基または縮合ヘテロ環基をいい、例えばフリル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、キナゾリル基、ベンゾイミダゾリル基などが挙げられる。

【0070】 R^{17} 、 R^{22} の定義にみられる置換されてい

21

てもよいヘテロアリールアルキル基においてヘテロアリールとは、上記のヘテロアリール基と同様の意味を有する。また、この場合のアルキル基とは、上記低級アルキル基と同様の意味を有する。

【0071】 R^H , R^I 及び R^S , R^W の定義に見られる $R^{11(45)}$ と $R^{12(46)}$ が結合している窒素原子と一緒にあって、別の窒素原子や酸素原子を含んでいてもよい環を形成することができる」とは、具体的に例を挙げれば、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基などを意味する。さらにこの環に置換しうる置換基としては、水酸基；塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハログン原子；メチル、エチル、 t -ブチルなどの低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、 t -ブートキシなどの低級アルコキシ基；シアノ基；保護されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキシアルキル基；カルボキシアルキル基；テトラゾリル基などのヘテロアリール基などを挙げることができる。これら置換基は、上記環に1~2個有することができる。

【0072】また、 R^F , R^{10} , R^{20} , R^{21} , R^{22} の定義に見られる「置換されていてもよいヘテロアリール基」、 R^G 及び R^H の定義にみられる「置換されていてもよいフェニルアルキルオキシ基」、 R^I の定義にみられる「置換されていてもよい1,3-ベンズジオキソリル基、置換されていてもよい1,4-ベンズジオキシル基、置換されていてもよい1,3-ベンズジオキソリルアルキル基、置換されていてもよい1,4-ベンズジオキシルアルキル基」、 R^J の定義にみられる「置換されていてもよいベンジル基」、 R^K , R^L の定義にみられる「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基」において、置換基としては、例えば、水酸基；ニトロ基；塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハログン原子；メチル、エチル、 t -ブチルなどの低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、 t -ブートキシなどの低級アルコキシ基；保護されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキシアルキル基；カルボキシアルキル基；テトラゾリル基などを挙げることができる。

【0073】更にYの定義にみられる「式-(CH₂)_n-で示される基において、qが1~8の整数のとき、それぞれの炭素は1~2個の置換基を有していてもよい。」において、置換基とは、上記の置換基と同様の意味を有する。

【0074】 R^M , R^N , R^P , R^Q , R^R , R^S , R^T , R^U , R^V , R^W の定義においてアシリルアミノ基とは、上記のアシリル基がアミノ基の窒素原子に結合した基、すなわちモノ置換-アシリルアミノ基、ジ置換のアシリルアミノ基を意味するが、モノ置換のアシリルアミノ基が好ましい。

【0075】 R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , R^K , R^L , R^M , R^N , R^O , R^P , R^Q , R^R の定義においてハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。

22

【0076】 R^S , R^T , R^{10} , R^H , R^I , R^J の定義において保護されていてもよいカルボキシアルキル基とは、上記カルボキシル基の保護基によって保護されていてもよいカルボキシアルキル基を意味する。また、このカルボキシアルキルにおけるカルボキシ基は上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に1~2個結合しててよいものとする。

【0077】 R^S の定義において保護されていてもよいカルボキシアルケニル基とは、上記カルボキシル基の保護基によって保護されていてもよいカルボキシアルケニル基を意味する。また、このカルボキシアルケニルにおけるカルボキシル基は、上記低級アルケニル基のいずれかの炭素原子に1~2個結合しててよいものとする。

【0078】 R^H , R^{10} , R^{20} , R^{21} , R^{22} の定義において低級アルコキシアルキル基とは、上記の低級アルキル基より誘導される基、例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシブチル基、エトキシエチル基などを挙げができる。

【0079】 R^H , R^{10} の定義においてアミノアルキル基とは、上記の低級アルキル基を構成しているいずれかの炭素原子にアミノ基が置換している基を意味する。 R^H , R^{10} の定義においてアルキルカルバモイル基とは、上記低級アルキル基より誘導される基を意味する。

【0080】 R^H , R^{10} の定義にみられる保護されていてもよいカルボキシアルキルカルバモイル基とは、上記アルキルカルバモイル基のアルキルのいずれかの炭素に保護されていてもよいカルボキシが結合しているものを意味する。

【0081】 R^{20} , R^{21} , R^{22} の定義においてアルキルスルホニルアミノ基とは、上記低級アルキル基より誘導される基を意味する。 R^{20} , R^{21} , R^{22} の定義にみられるヒドロキシイミノアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子にヒドロキシイミノ基が結合したものという。

【0082】 R^{20} , R^{21} , R^{22} の定義にみられるアルキルオキシカルボニルアミノ基とは、上記低級アルキル基から誘導されたアルキルオキシカルボニルがアミノ基の窒素原子にモノあるいはジ置換したものをいうが、モノ置換のアルキルオキシカルボニルアミノ基の方が好ましい。

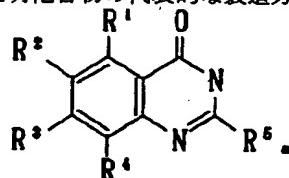
【0083】 R^{20} , R^{21} , R^{22} の定義にみられるアルキルオキシカルボニルオキシ基とは、上記低級アルキル基から誘導されたアルキルオキシカルボニルが酸素原子に結合している基を意味する。 R^P の定義にみられるハイドロキシアルキルオキシ基とは、上記ハイドロキシアルキル基より誘導される基を意味する。

【0084】本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエン

スルホン酸塩等の有機酸塩、又は例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩などを挙げることができる。更に化合物によってはN a、K、Ca、Mg等の金属塩をとることがあり、本発明の薬理学的に許容できる塩に包含される。

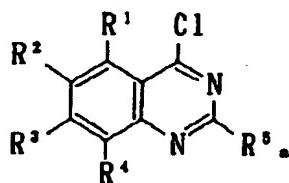
【0085】また、本発明化合物群は置換基の種類や組み合わせなどによって、シス体、トランス体などの幾何異性体や、d体、1体などの光学異性体等の各種異性体をとり得るが、いずれの異性体も本発明化合物群に包含されることは言うまでもない。

【0086】以下に本発明化合物の代表的な製造方法を*



(5)

↓ オキシ塩化リン 又は
↓ オキシ塩化リン+五塩化リン／加熱



(6)

【0089】(一連の式中、R⁶は前記R⁶において、水素原子、ハロゲン原子及び前記キナゾリン骨格に直接炭素原子で結合する基から選択される基を示す。R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意味を有する。)

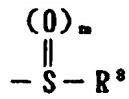
すなわち、一般式(5)で表されるキナゾリン誘導体にオキシ塩化リンを作用させるか、五塩化リン存在下オキシ塩化リンを作用させ加熱することにより、一般式(6)で表されるキナゾリン誘導体を得る反応である。

【0090】製造方法2

一般式(1)において、R⁶が水素原子、ハロゲン原子、式

【0091】

【化51】



*示す。以下においては、主にキナゾリン骨格を有する化合物について説明するが、環部がその他の骨格の場合にも、同様に適用できる。

【0087】製造方法1

一般式(1)において、R⁶が水素原子、ハロゲン原子及びキナゾリン骨格に直接炭素原子で結合する基の中から選択される基のとき、以下の方法でも製造することができる。

【0088】

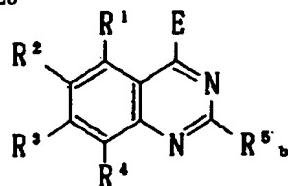
【化50】

【0092】(式中、R⁶、mは前記の意味を有する)で示される基、式-O-R⁶ (式中、R⁶は前記の意味を有する。)で示される基、置換されていてもよいヘテロアリール基、環部に直接炭素原子で結合する基(例えば、低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシリル基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリル基、置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキソリル基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリルアルキル基及び置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキシリルアルキル基)から選択される基であり、R⁶が前記R⁶の定義から水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基を除いた中から選択される基のとき、以下の方法で得ることができる。

【0093】

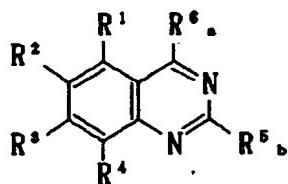
【化52】

25



(7)

26

(塩基) ↓ H-R⁶ 又はその塩 (9)

(8)

【0094】 [一連の式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記の意味を有する。R⁵は水素原子、ハロゲン原子、式

【0095】

【化53】



【0096】 (式中、R¹、R²は前記の意味を有する。)で示される基、式-O-R⁶ (式中R⁶は前記の意味を有する。)で示される基、置換されていてもよいヘテロアリール基、及び環部に直接炭素原子で結合する基 (例えば、低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシリル基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリル基、置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキソリル基、置換されていてもよい1, 3-ベンゾジオキソリルアルキル基及び置換されていてもよい1, 4-ベンゾジオキソリルアルキル基)の中から選択される基を意味する。R⁶は前記R⁶の定義から水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基を除いた中から選択される基を意味する。Eは脱離基を意味する。]すなわち、一般式(7)で表されるキナゾリン誘導体と一般式(9)で表される化合物を縮合させることにより、目的化合物(8)を得るという方法である。

【0097】 式中 Eで表される脱離基としては、ハロゲ

ン原子、アルコキシ基が挙げられる。本方法は必要により、塩基の存在下で反応をすすめることができる。塩基

としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブロトキシド等のアルコキシド類等が挙げられる。

【0098】 反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用できるが、例としてエタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。また、本方法は、場合によって反応溶媒が存在しなくても反応をすすめることができる。反応温度は-20℃～300℃が好ましい。

【0099】 製造方法3

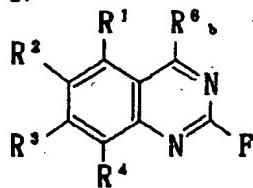
一般式(1)において、R⁶が前記R⁶の定義から水素原子、ハロゲン原子及びキナゾリン骨格に直接炭素原子で結合する基を除いた中から選択される基であり、R⁶が前記R⁶の定義からハロゲン原子を除いた中から選択される基であるときは、以下の方法で製造することができる。

【0100】

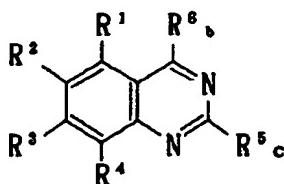
【化54】

40

27



(10)

 $\downarrow H - R^5_c$ 又はその塩 (12)

(11)

【0101】 (一連の式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記の意味を有する。 R^5 は前記 R^5 の定義から水素原子、ハロゲン原子及びキナゾリン骨格に直接炭素原子で結合する基を除いた中から選択される基を意味する。 R^6 は前記 R^6 の定義からハロゲン原子を除いた中から選択される基を意味する。Fは脱離基を意味する。)

すなわち、一般式(10)で表される化合物と一般式(12)で表される化合物を縮合させることにより、目的化合物(11)を得るという方法である。

【0102】 式中 Fで表される脱離基としては、ハロゲン原子、アルキルチオ基などを例として挙げることができる。

【0103】 本方法は、必要により塩基の存在下で反応をすすめることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム t-ブトキシド

などのアルコキシド類などを挙げることができる。

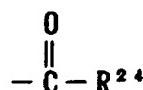
【0104】 反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒が使用できるが、例を挙げればエタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを挙げることができる。反応温度は0℃～300℃が好ましい。

【0105】製造方法4

一般式(1)において、 R^5 が式

【0106】

【化55】



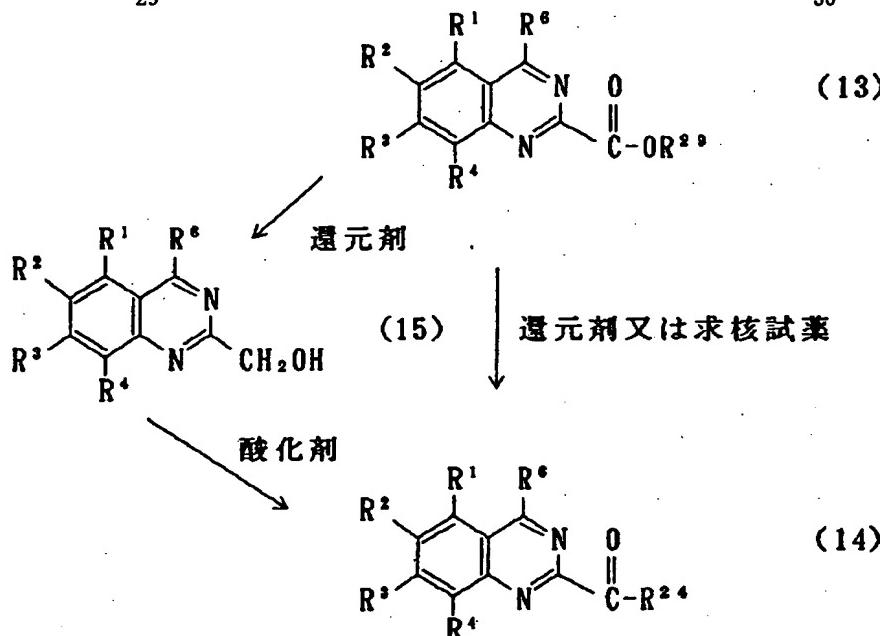
【0107】 (式中、 R^5 は水素原子、低級アルキル基を意味する。)で示される基のときは、以下の方法でも製造することができる。

【0108】

【化56】

(13)

(16)



【0109】(一連の式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^6 は前記の意味を有する。 R^5 及び R^{24} は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

すなわち、一般式(13)で表される化合物を通常の還元剤や求核試薬により、直接又は場合によってはアルコール体(15)を経由して酸化して目的化合物(14)を得る方法である。

【0110】還元剤としては、リチウムアルミニウムハイドライド、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムハイドライドなどを挙げることができる。

【0111】求核試薬としては、メチルリチウム、メチルマグネシウムブロミド等の低級アルキル金属などを挙げることができる。

【0112】アルコールを経由した場合の酸化剤としては、重クロム酸カリウム-硫酸、ジメチルスルホキシド-オキザリルクロリド等が挙げられる。

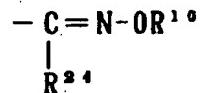
20 【0113】反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。反応温度は0℃から溶媒の還流温度である。

【0114】製造方法5

一般式(1)において、 R^6 が式

【0115】

【化57】



30 【0116】(式中、 R^{10} 、 R^{24} は前記の意味を有する。)で示される基のときは、以下の方法でも製造することができる。

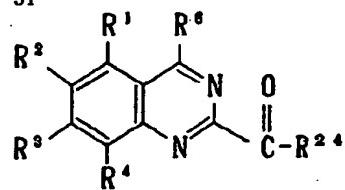
【0117】

【化58】

(17)

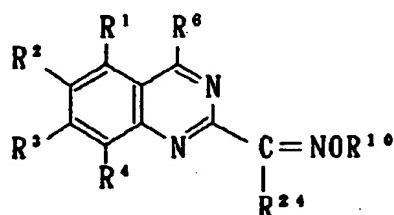
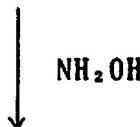
特開平10-95776

31



(14)

32



(16)

【0118】(一連の式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶¹⁰
及びR²⁴は前記の意味を有する。)

すなわち、一般式(14)で表される化合物とヒドロキシアミンを反応させて、一般式(16)で表される化合物を得る方法である。

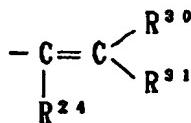
【0119】反応溶媒は、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。反応温度は0℃から溶媒の還流温度である。

【0120】製造方法6

一般式(1)において、R⁵が式

【0121】

【化59】



【0122】(式中、R²⁴は前記の意味を有する。R⁹は水素原子又は低級アルキル基を意味する。R¹¹は水素原子、低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいカルボキシアルキル基を意味する。)で示される基のとき、以下の方法によっても製造することができる。

【0123】

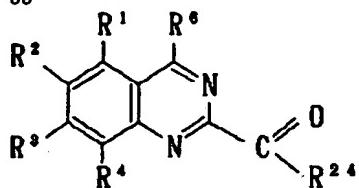
【化60】

30

(18)

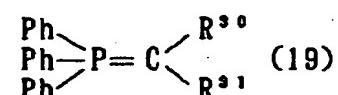
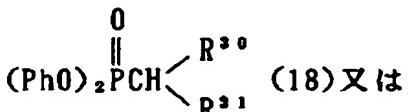
特開平10-95776

33

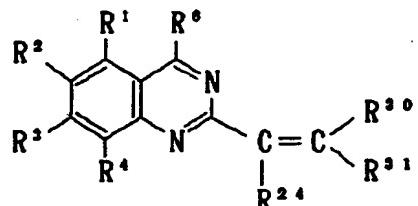


(14)

34



(17)



【0124】(一連の式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰は前記の意味を有する。Phはフェニル基を意味する。)

すなわち、一般式(14)で表される化合物を一般式(18)又は一般式(19)で表される化合物とウイティッヒ反応により反応させ、一般式(17)で表される化合物を得る方法である。

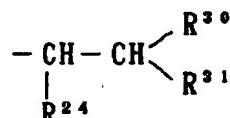
【0125】反応溶媒は、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。反応温度は0°Cから溶媒の還流温度までである。

【0126】製造方法7

一般式(1)において、R⁵が式

【0127】

【化61】

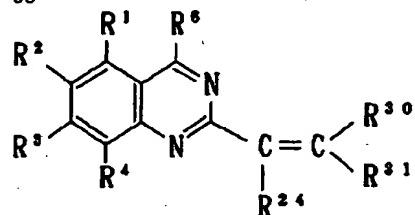


30 【0128】(式中、R²⁴、R³⁰、R³¹は前記の意味を有する。)で示されるとき、以下の方法でも製造することができる。

【0129】

【化62】

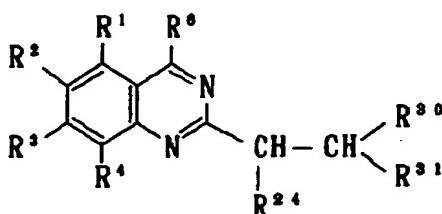
35



(17)

36

Pd-C あるいは Pt



(20)

20 【化63】

【0130】 (一連の式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、
R²⁴、R³⁰ 及び R³¹ は前記の意味を有する。)すなわち、製造方法6で得られた一般式(17)で表される
化合物を還元することによって、目的化合物(20)を得る
方法である。【0131】 還元は通常の方法、例えばパラジウム-炭
素あるいは白金触媒による接触還元などによって行われ
る。反応溶媒は、反応に関与しないあらゆる溶媒が用い
られる。

【0132】 製造方法8

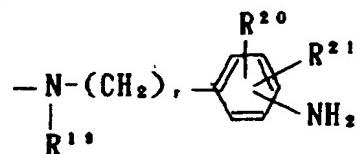
一般式(1)において、R⁶が式

【0133】

【0134】 (式中、R¹⁹、R²⁰、R²¹ 及び r は前記の
意味を有する。) で示される基のときは、以下の方法で
も製造することができる。

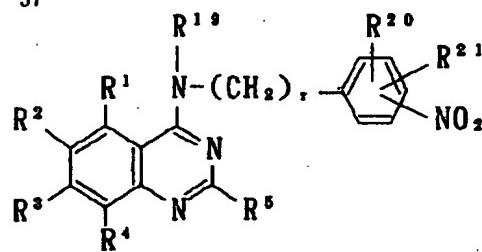
30 【0135】

【化64】



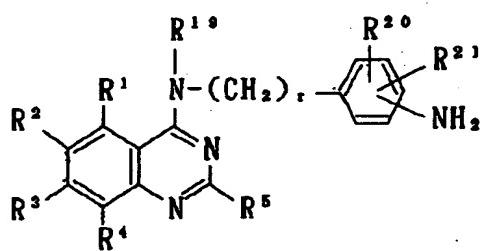
37

(20)



38

(21)



(22)

【0136】(一連の式において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁹、R²⁰、R²¹及びrは前記の意味を有する。)
すなわち、一般式(21)で表される化合物を還元して、目的化合物(22)を得る方法である。

【0137】還元は通常の方法、例えばパラジウム-炭素あるいは白金触媒による接触還元又は鉄、スズを用いた還元などで行われる。反応溶媒は、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。

*

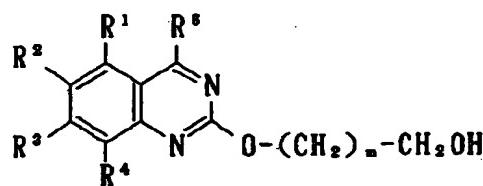
(第一工程)

* 【0138】製造方法9

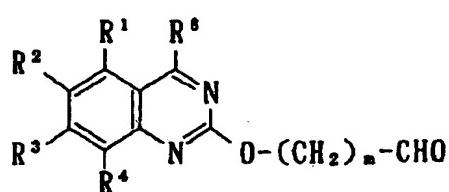
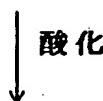
一般式(1)において、R⁶が式-O-R' (式中、R'は保護されていてもよいカルボキシアルキル基を意味する。)で示される基のとき、以下の方法で製造することができる。

【0139】

【化65】



(23)



(24)

【0140】(一連の式において、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁶は前記の意味を有する。mは0又は1~2の整数を意

味する。)

すなわち、一般式(23)で表される化合物を通常の方法で酸化して、一般式(24)で表される化合物を得る反応である。

【0141】酸化剤としては、通常用いられる酸化剤ならばあらゆるもののが使用できるが、例えば六価クロム、ジメチルスルホキシド、オキザリルクロリド等を挙げる*

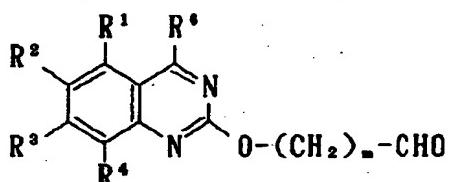
(第二工程)

* ことができる。

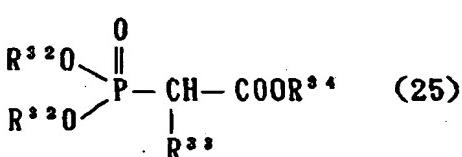
【0142】反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用することができる。反応温度は0℃から溶媒の還流温度までである。

【0143】

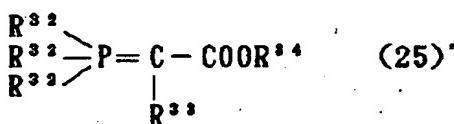
【化66】



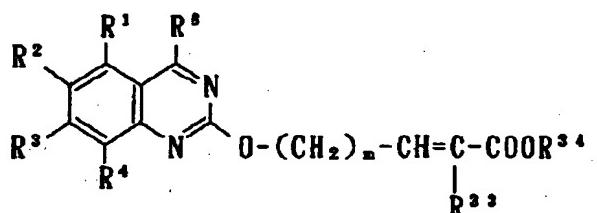
(24)



あるいは



↓ ウィティッヒ反応



(26)

【0144】(一連の式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び m は前記の意味を有する。 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一又は相異なる水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

すなわち、第一工程で得られた化合物(24)にウィティッヒ試薬(25)又は(25)'を反応させて、一般式(26)で表さ

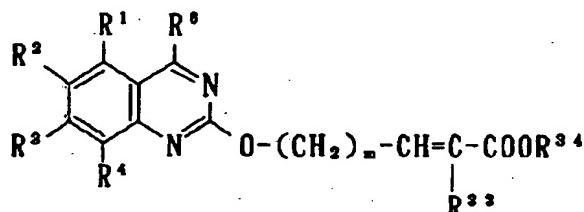
れる化合物を得る方法である。

【0145】反応溶媒は、反応に関与しないあらゆるもの用いることができる。反応温度は0℃から溶媒の還流温度までである。

【0146】

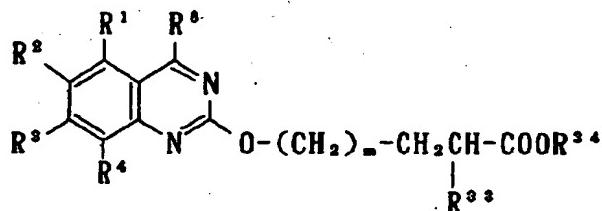
【化67】

(第三工程)



(26)

還元
↓



(27)

【0147】(一連の式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{33} 、 R^{34} 及び m は前記の意味を有する。)
すなわち、第二工程で得られた化合物(26)を還元して、目的化合物(27)を得るという方法である。還元は通常の方法により行われるが、例えばパラジウムー炭素あるいは白金触媒による接触還元などが挙げられる。

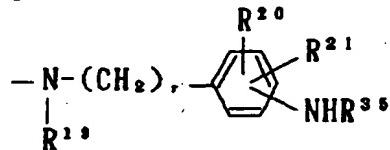
【0148】製造方法10

一般式(1)において、 R^6 が式

30

【0149】

【化68】



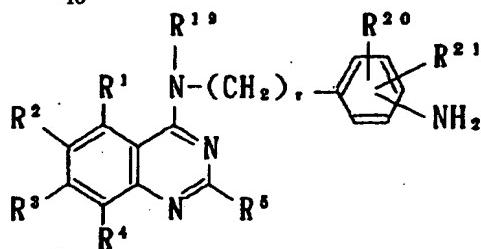
【0150】(式中、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び r は前記の意味を有する。 R^{35} はアシル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基を意味する。)で示される基のときは、以下の方法でも製造することができる。

【0151】

【化69】

(23)

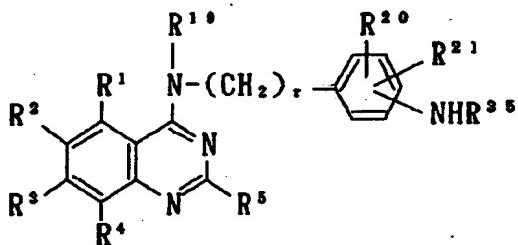
43



(22)

アシル化又は
スルホニル化又は
アルコキシカルボニル化

塩基



(28)

【0152】(一連の式において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R³⁵及びrは前記の意味を有する。)

すなわち、製造方法8で得られた一般式(22)で表される化合物を塩基存在下、通常の方法によるアシル化、スルホニル化又はアルコキシカルボニル化することにより、目的化合物(28)を得る方法である。

【0153】アシル化剤としては、酸クロリド、酸無水物、混合酸無水物などのカルボン酸活性体、ジシクロヘキシリカルボジイミドなどの縮合剤等、通常用いられるあらゆるアシル化剤が用いられる。

【0154】スルホニル化剤としては、通常用いられるあらゆるスルホニル化剤が使用可能だが、例を挙げれば、低級アルキルスルホニルクロリド、低級アルキルスルホン酸無水物などである。

【0155】アルコキシカルボニル化剤としては、通常用いられるあらゆるアルコキシカルボニル化剤、例えば

低級アルキルオキシカルボニルクロリド、低級アルキルピロカーボネートなどを挙げることができる。

【0156】塩基としては、あらゆる塩基が使用可能だが、例えばピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基などを挙げることができる。

【0157】製造方法1.1

一般式(1)～(4)において、R⁵が前記R⁵の定義のうち環部に直接炭素原子で結合する基を除いたものから選択される基を意味し、R⁶が前記R⁶の定義のうち環部に直接炭素原子で結合する基を除いたものから選択される基のとき、一般式(1)～(4)で表される化合物は、以下の方法でも製造することができる。尚、以下には上記の代表として環部がキナゾリン骨格を形成している場合を示す。

【0158】

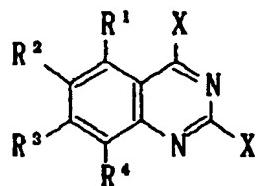
【化70】

(24)

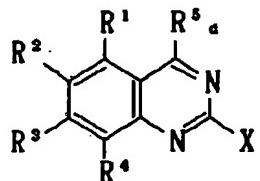
特開平10-95776

45
(第一工程)

46



(29)

 $R^5_a - H$ 

(30)

【0159】(一連の式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 は前記の意味を有する。 R^5_a は前記 R^5 の定義のうち、環部に直接炭素原子で結合する基を除いたものの中から選択される基を意味する。Xはハロゲン原子を意味する。)すなわち、通常の方法による縮合反応である。

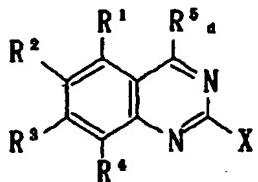
【0160】反応溶媒は、イソプロピルアルコールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドなどを用いるのが好ましいが、反応に関与しないあらゆる有機溶媒を用いることができる。

* 【0161】 R^5_a が窒素原子で環部に結合する場合は、20 トリエチルアミン等の3級アミン存在下で加熱還流して発生するHClを除去しながら反応をすすめるのが好ましい。また、 R^5_a が酸素原子や硫黄原子で環部に結合する場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ存在下で加熱還流して反応を進行させるのが好ましい。

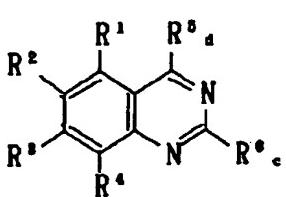
【0162】

【化71】

(第二工程)



(30)

 $R^6_a - H$ 

(31)

【0163】(一連の式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5_a, X$ は前記の意味を有する。 R^6_a は前記 R^6 の定義の中から、環部に直接炭素原子で結合する基を除くものの中から選択される基を意味する。)

第一工程で得られた化合物(30)を通常の方法で一般式 $R^6_a - H$ で示される化合物と縮合させる反応である。

【0164】反応溶媒は、イソプロピルアルコールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテ

47

ル系溶媒、ジメチルホルムアミドなどを用いるのが好ましいが、反応に関与しないあらゆる有機溶媒を用いることができる。

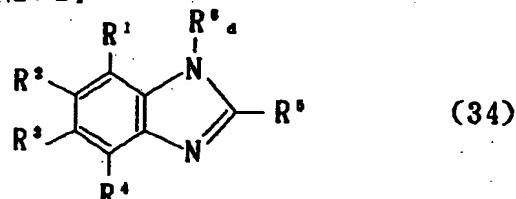
【0165】 R^6 が窒素原子で環部に結合する場合は、トリエチルアミン、ピリジン、エチルジイソプロピルアミンなどの有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム t-ブロキシド等のアルコキシド等の存在下で加熱還流して反応をすすめるのが好ましい。また、 R^6 が酸素原子や硫黄原子で環部に結合する場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ存在下で加熱還流して反応を進行させるのが好ましい。

【0166】製造方法12

一般式(3)で示される化合物が次の一般式(34)：

【0167】

【化72】



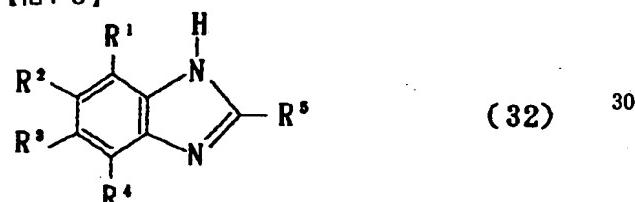
10

20

【0168】で示される化合物であるとき、この化合物は以下の方法でも製造することができる。

【0169】

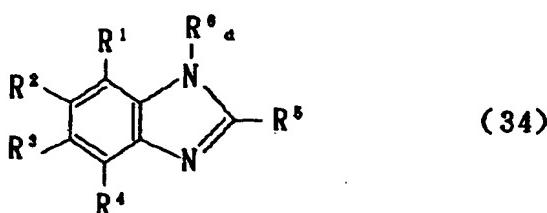
【化73】



30



$R^{6a}-Cl$ (33) / NaI



40

48

【0170】(一連の式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 および R^5 は前記の意味を有する。 R^6 は前記 R^5 の定義中、環部に直接炭素原子で結合する基から選択される基を意味する。) すなわち、アルカリ存在下、通常の方法で、例えばビペロニルクロライド(33)を一般式(32)で示されるベンズイミダゾール誘導体と反応させて、目的化合物を得る反応である。

【0171】アルカリとしては、ヨウ化ナトリウムなどが好ましい。反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒が使用可能であるが、好ましくはジメチルホルムアミドなどの極性溶媒を挙げることができる。反応温度は約60~100°Cが好ましく、特に好ましくは約70~80°Cである。

【0172】製造方法13

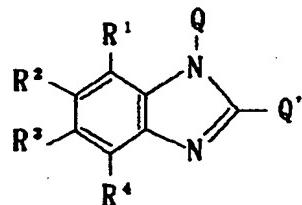
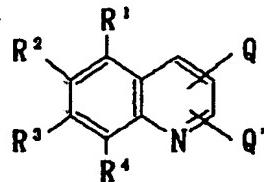
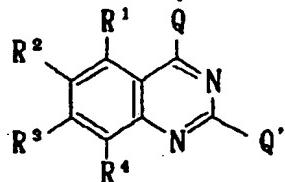
本発明化合物は、以下の方法でも製造することができる。

【0173】

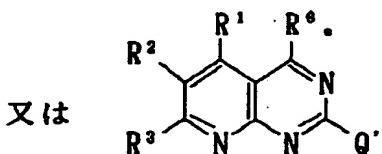
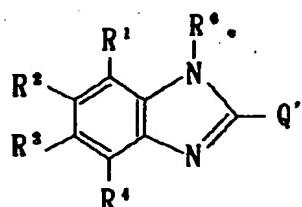
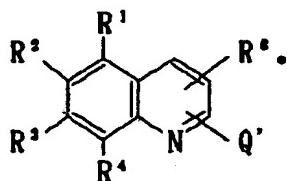
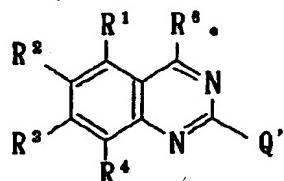
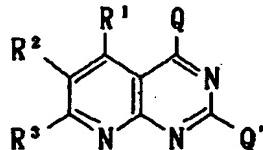
【化74】

49
(第一工程)

50



又は



【0174】(一連の式中、R¹, R², R³, R⁴ は前記の意味を有する。R⁶ は前記R⁶の定義から環部に直接炭素原子で結合する基を除いたものの中から選択される基を意味する。Q及びQ'はハロゲン原子を意味する。)

第一工程は、通常の方法による縮合反応である。

【0175】R⁶ が窒素原子で環部に結合する場合は、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム t-ブロキシド等のアルコキシド類等の存在下で加熱還流して反応をすすめるのが好ましい。また、R⁶ が酸素原子

や硫黄原子で環部に結合する場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基存在下で加熱還流して反応を進行させるのが好ましい。

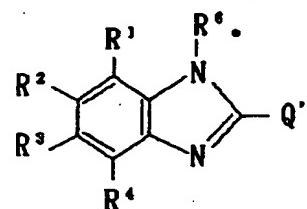
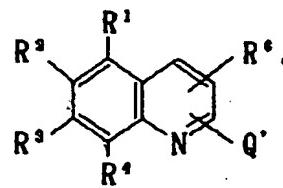
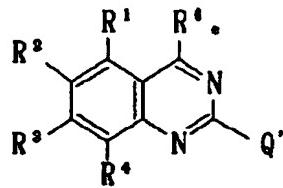
【0176】反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を使用できるが、例としてエタノール、イソブロピルアルコールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。また、本方法は、場合によって反応溶媒が存在しなくても反応をすすめることができる。

【0177】

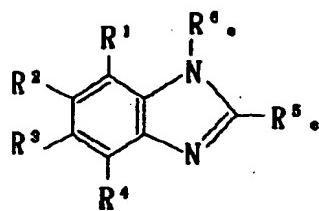
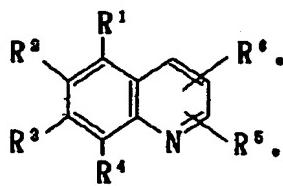
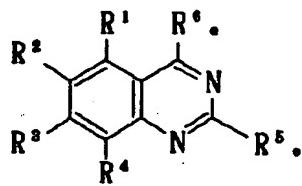
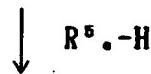
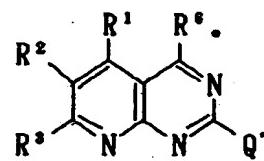
【化75】

51
(第二工程)

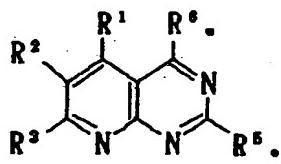
52



又は



又は



【0178】(一連の式中、R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q' は前記の意味を有する。R⁵. は前記R⁵. の定義中から環部に直接炭素原子で結合する基を除くものから選択される基を意味する。)

すなわち、第一工程で得られた化合物と一般式R⁵.-Hで表される化合物を縮合させることにより、目的化合物を得るという方法である。

【0179】本方法は、必要により塩基の存在下で反応をすすめることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム t-ブートキシドなどのアルコキシド類などを挙げることができる。

【0180】反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒が使用できるが、例を挙げればエタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロ

40 フランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを挙げることができる。

【0181】反応温度は0℃～300℃が好ましい。R⁵. が窒素原子で環部に結合する基の場合は、トリエチルアミン等の3級アミン存在下で加熱還流して反応をすすめるのが好ましい。また、R⁵. が酸素原子や硫黄原子で環部に結合する基の場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ存在下で加熱還流して反応を進行させるのが好ましい。

【0182】以上製造方法1～13で得られた化合物 50 は、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム、メタンスルホ

ン酸クロルなどを加えるなど、通常行われる方法によって塩をつくることができる。

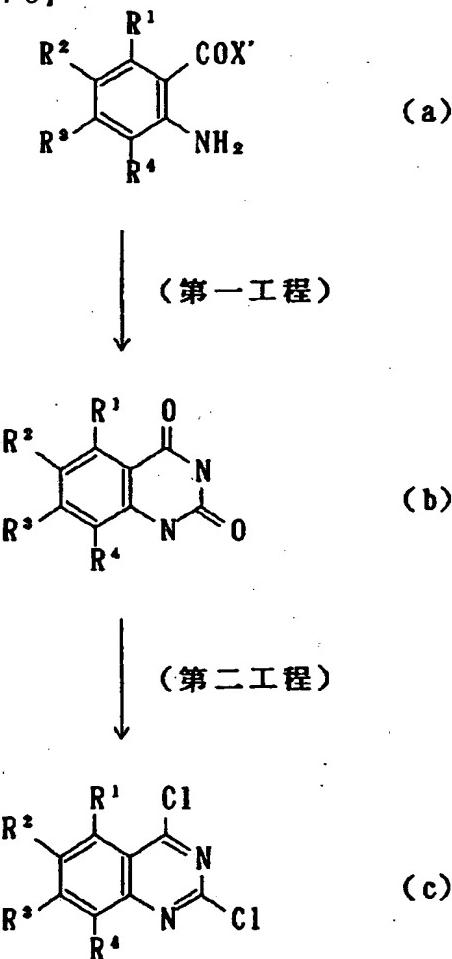
【0183】次に製造方法で用いた原料化合物の製造方法を示す。

製造方法A

製造方法1.3で用いた出発物質のうち、環部がキナゾリン環であり、Q及びQ'が塩素原子である化合物は以下の方法でも製造することができる。

【0184】

【化76】



【0185】(一連の式中、R¹, R², R³, R⁴ は前記の意味を有する。X' は水酸基、アルコキシ基又はアミノ基のいずれかの基を意味する。)

すなわち、化合物(a)を通常行われる方法で閉環し、化合物(b)を得、その後通常の方法で塩素化することにより、目的化合物(c)を得る方法である。

【0186】第一工程は、閉環反応である。尿素と化合物(a)を反応させて化合物(b)を得る工程である。この場合の反応温度は約 170~190°Cが好ましく、反応溶媒

10 は反応に関与しないものであればあらゆる有機溶媒を用いることができるが、好ましくはN-メチルピロリドンなどを挙げることができる。また、本工程は無溶媒でも反応を進行させることができる。

【0187】さらに、X' がアミノ基である時は、カルボニルジイミダゾールなどにより環化させるか、あるいはクロロギ酸エステルなどでウレタンにした後、酸あるいは塩基性条件下環化させることによっても得ることができる。

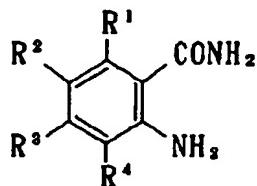
【0188】第二工程は、塩素化反応である。この工程 20 は、通常行われる方法で行うことができるが、例えば、五塩化リンおよびオキシ塩化リン、又は、オキシ塩化リンと、攪拌下加熱還流して塩素化する方法などを挙げることができる。

【0189】製造方法B

製造方法1で用いた出発物質(5)は以下の方法で製造することができる。

【0190】

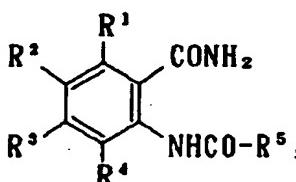
【化77】



(d)

(第一工程)

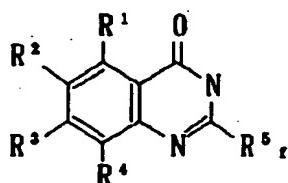
酸塩化物等のアシル化剤／塩基



(e)

(第二工程)

酸又は塩基



(f)

【0191】(一連の式中、 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ は前記の意味を有する。 R^5 は前記 R^5 の定義中、ハロゲン原子、環部に炭素原子で結合する基の中から選択される基を意味する。)

すなわち、第一工程で通常の方法によりアミド体を得、第二工程で酸又は塩基の存在下で閉環させる反応である。

【0192】アミド体(e)は通常の方法で得ることができるが、例えば、塩基存在下、化合物(d)を R^5-COCl で示される酸塩化物等のアシル化剤と反応させることにより得ることができる。塩基としては、好ましくはトリエチルアミン等の3級アミンやピリジンなどの有機塩基を挙げることができる。

【0193】アシル化剤としては、具体的には、ベンゾイルクロリド、アセチルクロリド、エチルオキサリルクロリド、ベンジルオキシアセチルクロリドなどの酸塩化物等を挙げることができる。反応温度は約0℃～30℃が好ましい。

【0194】第二工程においては、第一工程で得られた化合物(e)を、酸又は塩基存在下、加熱還流することによって、化合物(f)が得られる。

30 【0195】酸としては、無水酢酸などを挙げることができる。塩基としては、水酸化ナトリウムなどを挙げることができる。

【0196】製造方法C

製造方法1において、 R^5 が水素原子のとき、出発物質(5)以下の方法でも製造することができる。

【0197】

【化78】

洗浄した後、0.05~0.4M NaCl のグレージェントをかけて溶出し、CaM-independent c GMP-PDE 分画を得た。

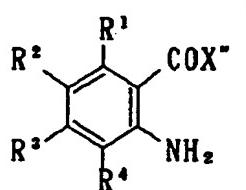
【0203】2. 実験結果

表1に本発明化合物における実験結果を示す。

【0204】

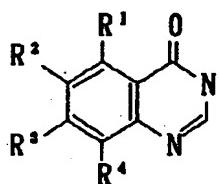
【表1】

実施例No	I C ₅₀ (μM)
5	1.0
17	0.39
33	0.082
34	0.080
35	0.042
36	0.27
37	0.42
41	0.86
42	0.68
51	0.081
52	0.11
73	0.092
74	0.0021
78	0.00016
80	0.88
84	0.11
96	0.25
98	0.25



(g)

↓
ホルムアミド又はギ酸



(h)

【0198】(一連の式中、R¹, R², R³, R⁴は前記の意味を有する。X"は水酸基又は低級アルコキシ基を意味する。)

すなわち、通常の方法による閉環反応である。

【0199】例えば、原料化合物(g)をホルムアミドと加熱還流して縮合させるか、ギ酸と加熱することにより、目的化合物(h)を合成することができる。

【0200】

【発明の効果】次に本発明化合物の効果を詳述するために、実験例を掲げる。

【0201】実験例

ブタ大動脈より得たcGMP-PDEを用いた酵素阻害作用

1. 実験方法

ブタ大動脈より調製したcGMP-PDEの酵素活性を、Thompson らの方法⁽¹⁾に準じて測定した。1 mM EGTA存在下、1 μM cGMPを基質として測定した。本発明化合物は、DMSOで溶解し反応液に加え、阻害活性をみた。なお、反応液中のDMSOの最終濃度は4%以下とした。

【0202】(1) Thomson, W. J. and Strada, S. J., Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase(PDE), in Methods of Enzymatic analysis, vol 4, p127-234, 1984

cGMP-PDEの調製

ブタ大動脈を細断し、Buffer A (20mM Tris/HCl, 2mM Mg acetate, 1mM Dithiothreitol, 5mM EDTA, 1400TI U/リットルaprotinin, 10mg/リットルleupeptin, 1mM benzamidine, 0.2mM PMSF, pH 7.5) の10倍容を加え、ホモジネートした。ホモジネートを10万×g、1時間で遠心し、得られた上清をDEAE-Toyopearl 650S (Tosoh, Tokyo, Japan)カラムにかけた。Buffer B (50 mM Tris/HCl, 0.1mM EDTA, 2mM Mg acetate, 1mM Dithiothreitol, 0.2mM PMSF, pH 7.5) でカラムを

【0205】上記の実験例から、本発明化合物は、PDE、ことにcGMP-PDE阻害作用を有することが明らかとなった。すなわち、本発明化合物は、cGMP-PDE阻害作用を示すことにより、cGMPの生体内濃度を上昇させる効果を有することが明らかとなった。従って、本発明化合物である含窒素複素環化合物は、cGMP-PDE阻害作用が有効である疾患の予防及び治療に有効である。これらの疾患として例を挙げれば、例えば、狭心症、心筋梗塞、慢性および急性心不全などの虚血性心疾患、肺性心を併発していてもよい肺高血圧症、その他あらゆる成因による高血圧症、末梢循環不全、脳循環不全、脳機能不全および気管支喘息、アトピー性皮膚炎若しくはアレルギー性鼻炎等のアレルギー性疾患等を挙げることができる。

【0206】また、本発明化合物群の中にはカルモジュリン依存型PDEを阻害するものも含まれている。この

作用が有効な疾患は上述のcGMP-PDE阻害作用が有効な疾患と同様の可能性が高く、この点からも、本発明化合物は、上記疾患の予防および治療に使用できるものであるといえる。

【0207】また、本発明化合物は、毒性が低く安全性も高いので、この意味からも本発明価値が高い。

【0208】本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年令、性別、体重、感受性差；投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。

【0209】経口投与の場合は、通常成人1日あたり約1~1,000mg、好ましくは約5~500mg、更に好ましくは10~100mgであり、これを通常1日1~3回にわけて投与する。注射の場合は、通常1μg/kg~3,000μg/kgであり、好ましくは約3μg/kg~1,000μg/kgである。

【0210】経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、香味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

【0211】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスター、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、香味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

【0212】注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、懸濁剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることも必要である。

【0213】懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

【0214】溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート

ト、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

【0215】

【実施例】次に本発明の実施例を掲げるが、本発明がこれらのみに限定されることはないことは言うまでもない。また、実施例に先立って、本発明の化合物の原料化合物の製造例を掲げる。尚、Meはメチル基、Etはエチル基、BzIはベンジル基、Acはアセチル基を示す。

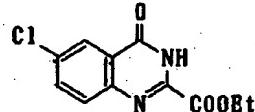
【0216】製造例1

2-エトキシカルボニル-6-クロロキナゾリン-4

(3H)-オノ

【0217】

【化79】



【0218】2-アミノ-5-クロロベンズアミド2.50g(0.0147モル)をピリジン15mlに溶解させ、室温攪拌下、エチルオキサリルクロリド2.0mlを滴下する。数時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、得られる残渣をそのまま次の反応に使用した。

【0219】残渣を酢酸50mlに溶解させ、これに無水酢酸5mlを加え一昼夜加熱還流する。溶媒を減圧下留去し、得られる結晶にエタノールを加え、結晶を濾取する。エタノール、エーテルで洗い、風乾して、標題化合物の淡黄色晶2.78gを得た。

【0220】・収率；75%

・融点；239~240°C

・Mass ; 253(M+H)

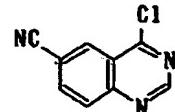
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.36(3H, t, J=7.2Hz), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 7.86(1H, d, J=8.8Hz), 7.92(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.11(1H, d, J=2.4Hz), 12.85(1H, brs)

実施例1

4-クロロ-6-シアノキナゾリン

【0221】

【化80】



【0222】4-ヒドロキシ-6-カルバモイルキナゾリン2g、塩化チオニル30ml及びオキシ塩化リン60mlの混合物を20時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル100mlに溶解した。これを水洗(150ml)後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル及びアセトンで溶出し、標題化合物を800mg得た。

【0223】・分子式；C₈H₅N₃Cl (189.5)

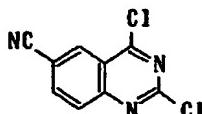
61

- ・収率；40%
 - ・融点；>290 °C
 - ・Mass；190(M+1)
 - ・NMR δ(DMSO-d₆)；7.79(1H, d, J=8.8Hz), 8.16(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.26(1H, s), 8.49(1H, d, J=2.0Hz)
- 実施例2

2, 4-ジクロロ-6-シアノキナゾリン

【0224】

【化81】



【0225】2,4-ジヒドロキシ-6-カルバモイルキナゾリン12g及び五塩化リン48.8gをオキシ塩化リソル200ml及び塩化チオニル70mlに懸濁し、24時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた結晶性残渣を酢酸エチル100ml及びn-ヘキサン100mlで洗い、標題化合物を6.8gを得た。

【0226】・分子式；C₉H₈Cl₂N₂

- ・収率；52%
- ・融点；161～163 °C
- ・Mass；224(M+1)
- ・NMR δ(CDCl₃)；7.94(1H, d, J=8.0Hz), 8.00(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 8.49((1H, d, J=2.0Hz)

実施例32-エトキシカルボニル-4,6-ジクロロキナゾリン

【0227】

【化82】



【0228】製造例1で得られた2-エトキシカルボニル-4-クロロキナゾリン-4(3H)-オノン2.68g(0.0106モル)をオキシ塩化リソル40mlに懸濁させ、1時間加熱還流する。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和重曹水にて洗う。有機層を分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下溶媒留去し、標題化合物の淡黄色晶2.82gを得た。

【0229】・収率(%)；98

- ・融点(°C)；129～130
- ・Mass；271(M+1)
- ・NMR δ(CDCl₃)；1.50(3H, t, J=7.2Hz), 4.60(2H, q, J=7.2Hz), 7.99(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.25(1H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, d, J=2.4Hz)

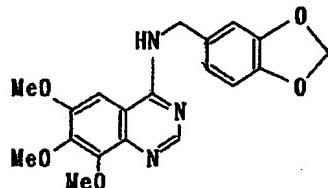
参考例14-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0230】

50

62

【化83】



【0231】4-クロロ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン21.2g(0.083モル)、ピペロニルアミン17.0g(0.112モル)、炭酸ナトリウム13.5g(0.127モル)をイソプロピルアルコール400mlに混合し、一昼夜加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製後、酢酸エチルより再結晶して、標題化合物の淡黄色針状晶2.1.3gを得た。

【0232】・分子式；C₁₈H₁₉N₃O₈

- ・収率(%)；69
- ・融点(°C)；197～198
- ・Mass；370(M+H)⁺

【0233】・分子式；C₁₈H₁₉N₃O₈

20 - NMR δ(CDCl₃)；3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.76(2H, d, J=8.0Hz), 5.55(1H, brs), 5.97(2H, s), 6.64(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, s), 8.66(1H, s)

実施例4～32

参考例1の方法に準じて次の化合物を合成した。

【0234】実施例4

4-ベンジルアミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0234】

【化84】

【0235】・分子式；C₁₈H₁₉N₃O₈

・収率(%)；91

・融点(°C)；180～181

40 - Mass；326(M+H)⁺

- NMR δ(CDCl₃)；3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.13(3H, s), 4.87(2H, d, J=5.2Hz), 5.62(1H, brs), 6.65(1H, s), 7.4(5H, m), 8.67(1H, s)

実施例54-(4-メトキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0236】

【化85】

(33)

特開平10-95776

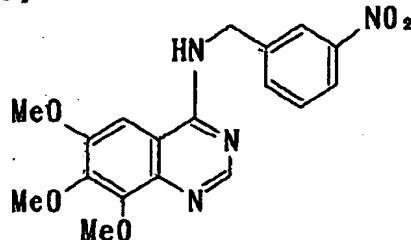
64

s), 7.54(2H, d, J=8.8Hz), 8.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.62(1H, s)

実施例84-(3-ニトロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0242】

【化88】

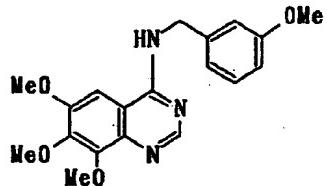
【0237】・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₆

- ・収率 (%) ; 97
- ・融点 (℃) ; 174 ~ 175
- ・Mass ; 356(M+H)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 3.82(3H, s), 3.93(3H, s), 4.03(3H, s), 4.13(3H, s), 4.79(2H, d, J=4.8Hz), 5.53(1H, br s), 6.63(1H, s), 6.92(2H, d, J=8.4Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 8.67(1H, s)

実施例64-(3-メトキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0238】

【化86】

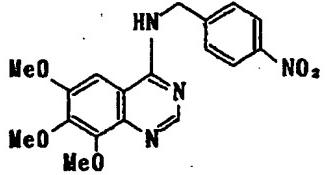
【0239】・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₅

- ・収率 (%) ; 89
- ・融点 (℃) ; 142 ~ 143
- ・Mass ; 356(M+H)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 3.80(3H, s), 3.96(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.85(2H, d, J=4.8Hz), 5.96(1H, br s), 6.76(1H, s), 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.02(1H, s), 7.29(1H, t, J=8.0Hz), 8.65(1H, s)

実施例74-(4-ニトロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0240】

【化87】

【0241】・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₅

- ・収率 (%) ; 28
- ・融点 (℃) ; 210 ~ 212
- ・Mass ; 371(M+H)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 3.97(3H, s), 4.05(3H, s), 4.13(3H, s), 5.01(2H, d, J=5.6Hz), 5.96(1H, brs), 6.76(1H,

10

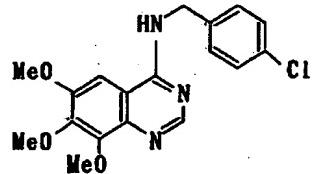
【0243】・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₅

- ・収率 (%) ; 30
- ・融点 (℃) ; 159 ~ 160
- ・Mass ; 371(M+H)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 3.97(3H, s), 4.04(3H, s), 4.12(3H, s), 4.99(2H, d, J=5.6Hz), 6.06(1H, brs), 6.79(1H, s), 7.51(1H, t, J=8.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.0Hz), 8.12(1H, d, J=8.0Hz), 8.22(1H, s), 8.63(1H, s)

実施例94-(4-クロロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0244】

【化89】

【0245】・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₃Cl

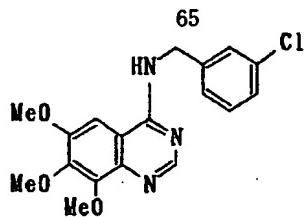
- ・収率 (%) ; 61
- ・融点 (℃) ; 181 ~ 182
- ・Mass ; 360(M+H)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.85(2H, d, J=5.6Hz), 5.76(1H, brs), 6.70(1H, s), 7.32(4H, brs), 8.64(1H, s)

実施例104-(3-クロロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0246】

【化90】

50

【0247】・分子式 ; C₁₈H₁₈N₂O₃Cl

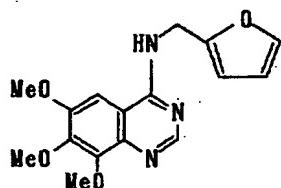
・收率 (%) ; 85

・融点 (°C) ; 161 ~ 162

・Mass ; 360(M+H)⁺・NMR δ (CDCl₃) ; 3.97(3H, s), 4.04(3H, s), 4.13(3H, s), 4.87(2H, d, J=5.2Hz), 5.66(1H, brs), 6.68(1H, s), 7.29(3H, s), 7.39(1H, s), 8.65(1H, s)実施例114-フルフリルアミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0248】

【化91】

【0249】・分子式 ; C₁₆H₁₇N₂O₄

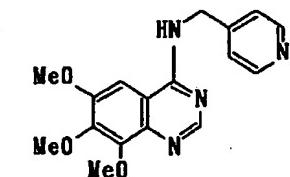
・收率 (%) ; 81

・融点 (°C) ; 198 ~ 199

・Mass ; 316(M+H)⁺・NMR δ (CDCl₃) ; 3.97(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.87(2H, d, J=5.2Hz), 5.67(1H, brs), 6.37(2H, m), 6.68(1H, s), 7.42(1H, s), 8.67(1H, s)実施例124-(4-ピコリル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0250】

【化92】

【0251】・分子式 ; C₁₇H₁₉N₂O₃

・收率 (%) ; 76

・融点 (°C) ; 166 ~ 168

・Mass ; 327(M+H)⁺・NMR δ (CDCl₃) ; 3.97(3H, s), 4.05(3H, s), 4.12(3H, s), 4.92(2H, d, J=6.0Hz), 6.06(1H, brs), 6.80(1H, s), 7.28(2H, d, J=6.0Hz), 8.55(2H, d, J=6.0Hz), 8.62(1H, s)H₅s)実施例134-(4-エチルベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0252】

【化93】

【0253】・分子式 ; C₂₀H₂₂N₂O₃

・收率 (%) ; 88

・融点 (°C) ; 195 ~ 196

・Mass ; 354(M+H)⁺・NMR δ (CDCl₃) ; 1.25(3H, t, J=7.6Hz), 2.67(2H, q, J=7.6Hz), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.13(3H, s), 4.83(2H, d, J=4.8Hz), 5.56(1H, brs), 6.63(1H, s), 7.23(2H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, d, J=8.0Hz), 8.67(1H, s)実施例144-(インダン-5-イルメチル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0254】

【化94】

【0255】・分子式 ; C₂₁H₂₄N₂O₃

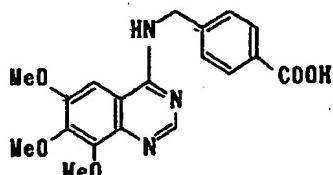
・收率 (%) ; 61

・融点 (°C) ; 198 ~ 199

・Mass ; 366(M+H)⁺・NMR δ (CDCl₃) ; 2.11(2H, quintet, J=7.2Hz), 2.93(4H, t, J=7.2Hz), 3.94(3H, s), 4.04(3H, s), 4.14(3H, s), 4.83(2H, d, J=4.4Hz), 5.55(1H, brs), 6.64(1H, s), 7.2~7.3(3H, m), 8.68(1H, s)4-(4-カルボキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0256】

【化95】

【0257】・分子式 ; C₁₉H₁₉N₂O₅

67

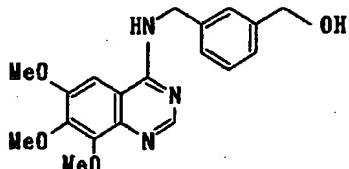
- ・收率 (%) ; 86
- ・融点 (℃) ; 227 ~ 228 (分解)
- ・Mass ; 370 (M+H)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ; 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.86 (2H, d, J=5.6Hz), 7.46 (2H, d, J=8.0Hz), 7.54 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.0Hz), 8.35 (1H, s), 8.67 (1H, brs)

実施例 16

4-(3-ヒドロキシメチルベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0258】

【化96】

【0259】・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₄

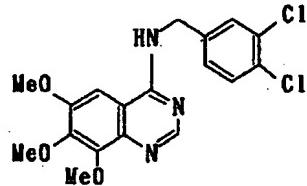
- ・收率 (%) ; 86
- ・融点 (℃) ; アモルファス
- ・Mass ; 356 (M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ; 3.93 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.86 (2H, d, J=5.2Hz), 5.82 (1H, br s), 6.72 (1H, s), 7.3~7.4 (4H, m), 8.63 (1H, s)

実施例 17

4-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0260】

【化97】

【0261】・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₃Cl₂

- ・收率 (%) ; 85
- ・融点 (℃) ; 205 ~ 206
- ・Mass ; 394 (M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ; 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.84 (2H, d, J=5.6Hz), 5.88 (1H, brs), 6.74 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=8.4Hz), 7.40 (1H, d, J=8.4Hz), 7.47 (1H, s), 8.63 (1H, s)

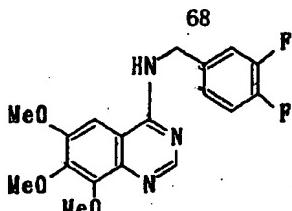
実施例 18

4-(3,4-ジフルオロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0262】

【化98】

68

【0263】・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₂F₂

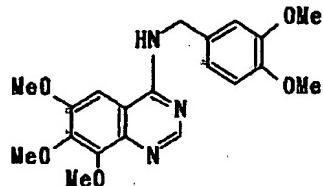
- ・收率 (%) ; 96
- ・融点 (℃) ; 175 ~ 177
- ・Mass ; 362 (M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ; 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.85 (2H, d, J=5.2Hz), 5.73 (1H, brs), 6.69 (1H, s), 7.1~7.3 (3H, m), 8.64 (1H, s)

実施例 19

4-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0264】

【化99】

【0265】・分子式 ; C₂₀H₂₃N₃O₅

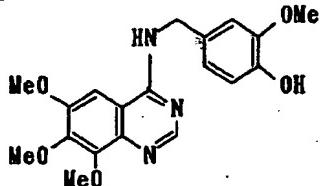
- ・收率 (%) ; 32
- ・融点 (℃) ; 171 ~ 172
- ・Mass ; 386 (M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ; 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.79 (2H, d, J=5.2Hz), 5.67 (1H, br s), 6.69 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, s)

実施例 20

4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0266】

【化100】

【0267】・分子式 ; C₁₉H₂₁N₃O₅

- ・收率 (%) ; 16

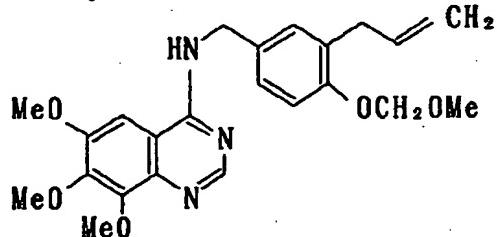
50 ・融点 (℃) ; 201 ~ 202 (分解)

- ・ Mass s ; 372(M+H)⁺
- ・ NMR δ(CDCl₃) ; 3.88(3H, s), 3.96(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.2Hz), 6.00(1H, br s), 6.77(1H, s), 6.91(1H, s), 6.92(1H, s), 6.97(1H, s), 8.65(1H, s)

実施例214-(3-アリル-4-メトキシメトキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0268】

【化101】

【0269】・分子式 ; C₂₃H₂₇N₃O₆

- ・収率 (%) ; 49
- ・融点 (℃) ; 120 ~ 121
- ・Mass s ; 426(M+H)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 3.41(2H, d, J=6.8Hz), 3.48(3H, s), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 4.77(2H, d, J=5.2Hz), 5.06(2H, m), 5.21(2H, s), 5.78(1H, brs), 5.98(1H, m), 6.71(1H, s), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.23(1H, s), 7.24(1H, d, J=8.4Hz), 8.65(1H, s)

実施例224-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0270】

【化102】

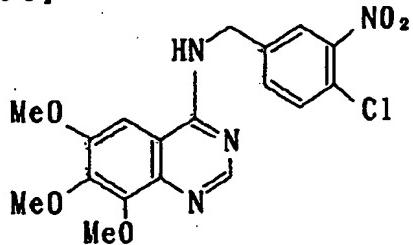
【0271】・分子式 ; C₂₅H₂₄N₃O₆

- ・収率 (%) ; 81
- ・融点 (℃) ; 181 ~ 182
- ・Mass s ; 477(M+1)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 3.98(3H, s), 4.03(3H, s), 4.10(3H, s), 4.85(2H, d, J=5.2Hz), 5.21(2H, s), 6.54(1H, br s), 6.93(1H, s), 7.06(1H, d, J=8.4Hz), 7.30~7.45(5H, m), 7.60(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.87(1H, d, J=2.4Hz), 8.61(1H, s)

実施例234-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0272】

【化103】

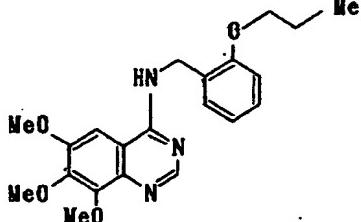
【0273】・分子式 ; C₁₈H₁₇N₃O₅Cl

- ・収率 (%) ; 88
- ・融点 (℃) ; 218 ~ 219 (分解)
- ・Mass s ; 405(M+H)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 3.98(3H, s), 4.04(3H, s), 4.13(3H, s), 4.93(2H, d, J=6.0Hz), 5.98(1H, brs), 6.75(1H, s), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.58(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.87(1H, d, J=2.0Hz), 8.61(1H, s)

実施例244-(2-プロポキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0274】

【化104】

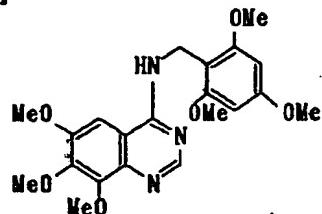
【0275】・分子式 ; C₂₁H₂₅N₃O₄

- ・収率 (%) ; 80
- ・融点 (℃) ; 139 ~ 140
- ・Mass s ; 384(M+H)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.85(2H, m), 3.95(3H, s), 4.02(3H, s), 4.02(2H, t, J=6.4Hz), 4.10(3H, s), 4.89(2H, d, J=5.6Hz), 6.72(1H, s), 6.9(2H, m), 7.28(1H, m), 7.38(1H, d, J=7.2Hz), 8.64(1H, s)

実施例254-(2,4,6-トリメトキシベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0276】

【化105】



71

【0277】・分子式 ; C₂₁H₂₅N₃O₅

・収率 (%) ; 64

・融点 (°C) ; 213 ~ 215

・Mass ; 416(M+H)⁺

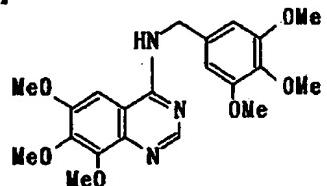
・NMR δ(CDCl₃) ; 3.85(9H, s), 3.92(3H, s), 4.01(3H, s), 4.11(3H, s), 4.79(2H, d, J=4.4Hz), 5.65(1H, brs), 6.20(2H, s), 6.60(1H, s), 8.68(1H, s)

実施例 26

4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン

【0278】

【化106】

【0279】・分子式 ; C₂₁H₂₅N₃O₅

・収率 (%) ; 60

・融点 (°C) ; 153 ~ 154

・Mass ; 416(M+H)⁺

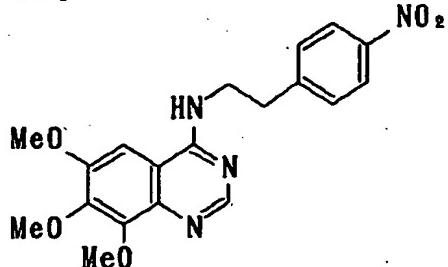
・NMR δ(CDCl₃) ; 3.85(9H, s), 3.97(3H, s), 4.03(3H, s), 4.13(3H, s), 4.80(2H, d, J=5.6Hz), 6.66(2H, s), 6.80(1H, s), 8.66(1H, s)

実施例 27

4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン

【0280】

【化107】

【0281】・分子式 ; C₂₁H₂₅N₃O₅

・収率 (%) ; 58

・融点 (°C) ; 152 ~ 153

・Mass ; 385(M+H)⁺

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.18(2H, t, J=7.2Hz), 3.92(3H, s), 3.96(3H, m), 4.04(3H, s), 4.13(3H, s), 5.57(1H, br s), 6.58(1H, s), 7.41(2H, d, J=8.8Hz), 8.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.66(1H, s)

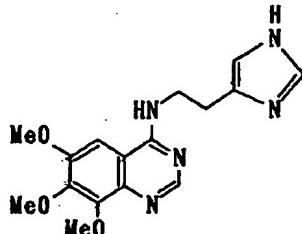
実施例 28

4-[2-(イミダゾール-4-イル)エチル]アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン

72

【0282】

【化108】

10 【0283】・分子式 ; C₁₆H₁₉N₃O₅

・収率 (%) ; 77

・融点 (°C) ; 164 ~ 166 (分解)

・Mass ; 330(M+H)⁺

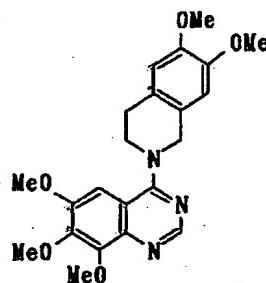
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 3.00(2H, t, J=7.2Hz), 3.81(2H, m), 3.87(3H, s), 3.92(3H, s), 3.97(3H, s), 7.25(1H, s), 7.56(1H, s), 8.39(1H, s), 8.45(1H, s), 8.50(1H, br s)

実施例 29

4-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン

【0284】

【化109】



30

【0285】・分子式 ; C₂₂H₂₅N₃O₅

・収率 (%) ; 79

・融点 (°C) ; 157 ~ 158

・Mass ; 412(M+H)⁺

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.11(2H, t, J=5.8Hz), 3.87(3H, s), 3.89(3H, s), 3.96(2H, t, J=5.8Hz), 3.99(3H, s), 4.07(3H, s), 4.14(3H, s), 4.80(2H, s), 6.67(1H, s), 6.71(1H, s), 7.03(1H, s), 8.74(1H, s)

実施例 30

4-[4-(1-ヒドロキシエチル)ベンジル]アミノ-6-メトキシキナゾリン

【0286】

【化110】



50

73

【0287】・分子式 ; C₁₈H₁₉N₃O₂

・収率 (%) ; 46

・融点 (°C) ; アモルファス

・Mass ; 310(M+H)⁺

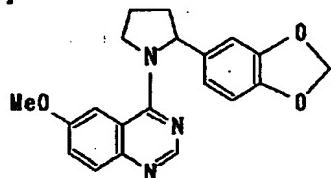
・NMR δ(CDCl₃) ; 1.47(2H, d, J=6.4Hz), 3.91(3H, s), 4.87(2H, d, J=5.2Hz), 4.84~4.94(1H, m), 7.34~7.42(6H, m), 7.59(1H, brs), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H, s)

実施例3.1

4-(2-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-
メトキシキナゾリン

【0288】

【化111】

【0289】・分子式 ; C₂₀H₁₉N₃O₃

・収率 (%) ; 85

・融点 (°C) ; 油状物質

・Mass ; 350(M+H)⁺

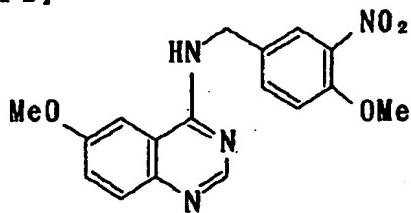
・NMR δ(CDCl₃) ; 1.95~2.10(3H, m), 2.37(1H, m), 3.58(3H, s), 4.05~4.20(2H, m), 5.58(1H, m), 5.93(1H, s), 5.94(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 6.84(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 7.30(1H, d, J=10.0Hz), 7.35(1H, s), 7.74(1H, d, J=10.0Hz), 8.53(1H, s)

実施例3.2

4-(4-メトキシ-3-ニトロベンジル)アミノ-6-
メトキシキナゾリン

【0290】

【化112】

【0291】・分子式 ; C₁₇H₁₆N₃O₄

・収率 (%) ; 22

・融点 (°C) ; 205~206 (分解)

・Mass ; 341(M+H)⁺

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.93(3H, s), 3.94(3H, s), 4.91(2H, d, J=6.0Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4Hz, 1.2Hz), 7.21(1H, d, J=1.2Hz), 7.39(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.75(1H, d, J=9.2Hz), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 8.03(1H, brs), 8.51(1H, s)

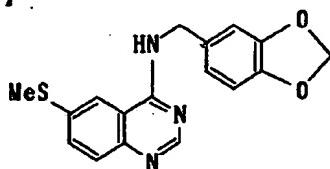
参考例2

74

4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6--メチルチオキナゾリン

【0292】

【化113】



【0293】4-クロロ-6-メチルチオキナゾリン4.12g (0.0196モル)、ビペロニルアミン3.70g (0.0245モル)、炭酸ナトリウム3.50g (0.0330モル)をイソブロピルアルコール100mlに混合し、一夜加熱還流する。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)により精製後、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、標題化合物の淡黄色晶5.32gを得た。

【0294】・分子式 ; C₁₇H₁₅O₂N₃S

20 ・収率 (%) ; 83

・融点 (°C) ; 174~175

・Mass ; 326(M+H)⁺

・NMR δ(CDCl₃) ; 2.59(3H, s), 4.79(2H, d, J=5.6Hz), 5.93(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(1H, s), 7.62(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, d, J=2.0Hz), 8.10(1H, brs), 8.56(1H, s)

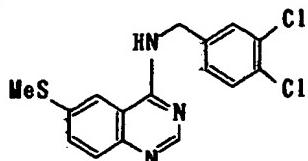
実施例3.3

参考例2の方法に準じて次の化合物を合成した。

30 【0295】4-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ-6-
メチルチオキナゾリン

【0296】

【化114】

40 【0297】・分子式 ; C₁₆H₁₃N₃SCl₂

・収率 (%) ; 85

・融点 (°C) ; 184~185

・Mass ; 350(M+H)⁺

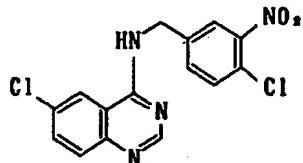
・NMR δ(CDCl₃) ; 2.61(3H, s), 4.83(2H, d, J=5.6Hz), 7.28(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.51(1H, d, J=2.0Hz), 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, d, J=2.0Hz), 8.19(1H, brs), 8.55(1H, s)

実施例3.450 4-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)アミノ-6-

クロロキナゾリン

【0298】

【化115】



【0299】4, 6-ジクロロキナゾリン3.00 g (0.015モル)、4-クロロ-3-ニトロベンジルアミン 塩酸塩3.80 g (0.0170モル)を、イソプロピルアルコール100ml、トリエチルアミン15mlに溶解させ、一昼夜加熱還流する。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル)により精製後、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、標題化合物の淡黄色晶4.85 gを得た。

【0300】・分子式 ; C₁₅H₁₀N₂O₂Cl₂

・収率 (%) ; 92

・融点 (℃) ; 199 ~200

・Mass ; 349 (M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ; 4.85 (2H, d, J=6.0Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, d, J=2.0Hz), 8.20 (1H, d, J=2.0Hz), 8.23 (1H, brt, J=6.0Hz), 8.58 (1H, s)

実施例35~37

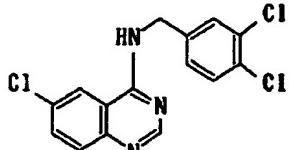
実施例34の方法に準じて次の化合物を合成した。

【0301】実施例35

4-(3, 4-ジクロロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0302】

【化116】

【0303】・分子式 ; C₁₅H₁₀N₂Cl₂

・収率 (%) ; 72

・融点 (℃) ; 215 ~216

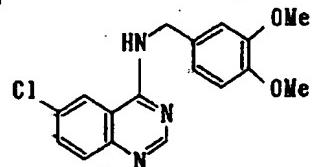
・Mass ; 338 (M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ; 4.85 (2H, d, J=5.6Hz), 5.94 (1H, brs), 7.24 (1H, d, J=8.4Hz), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, d, J=9.2Hz), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=9.2Hz), 8.68 (1H, s)

実施例364-(3, 4-ジメトキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0304】

【化117】

【0305】・分子式 ; C₁₇H₁₆N₂O₂Cl₂

・収率 (%) ; 73

・融点 (℃) ; 174 ~175

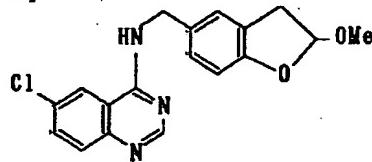
・Mass ; 330 (M+H)⁺

・NMR δ (CDCl₃) ; 3.87 (6H, s), 4.78 (2H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.0Hz), 6.96 (1H, d, J=8.0Hz), 6.98 (1H, s), 7.34 (1H, brs), 7.65 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz), 7.78 (1H, d, J=9.2Hz), 8.08 (1H, d, J=2.0Hz), 8.65 (1H, s)

実施例374-(2-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メチルアミノ-6-クロロキナゾリン

20 【0306】

【化118】

【0307】・分子式 ; C₁₉H₁₆N₂O₂Cl (341.798)

・収率 (%) ; 53

・融点 (℃) ; 178 ~179

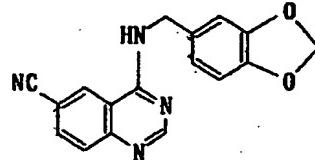
・Mass ; 342 (M+H)⁺

・NMR δ (DMSO-d₆) ; 2.88 (1H, dd, J=2.0Hz, 17.0Hz), 3.28 ~ 3.34 (1H, m), 4.68 (1H, d, J=5.7Hz), 5.68 (1H, dd, J=2.0Hz, 6.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.2Hz), 7.14 (1H, d, J=8.2Hz), 7.24 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=9.0Hz), 7.79 (1H, d, J=2.2Hz, 9.0Hz), 8.46 (1H, d, J=2.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.82 (1H, t, J=5.7Hz)

参考例34-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-40 シアノキナゾリン

【0308】

【化119】



【0309】4-クロロ-6-シアノキナゾリン140mg

50 にイソプロピルアルコール15ml、トリエチルアミン75mg

77

及びビペロニルアミン125mgを加え、5時間加热還流した。沈殿物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出し、標題化合物を200mg得た。

【0310】・分子式 ; C₁₇H₁₂N₂O₂

- ・収率 (%) ; 89
- ・融点 (℃) ; 243 ~ 244
- ・Mass ; 305 (M+1)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ; 4.67 (2H, d, J=5.6Hz), 5.96 (2H, s), 6.84 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.4Hz), 8.56 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.04 (1H, br)

実施例38~42

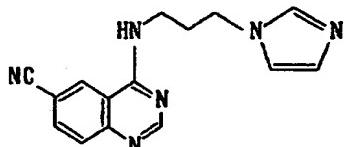
参考例3の方法に準じて以下の化合物を合成した。

【0311】実施例38

4-(3-(1-イミダゾリル)プロピル)アミノ-6-シアノキナゾリン

【0312】

【化120】



【0313】・分子式 ; C₁₅H₁₄N₂

- ・収率 (%) ; 22
- ・融点 (℃) ; 196 ~ 197
- ・Mass m/e ; 279 (M+1)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ; 2.27 (2H, quintet, J=6.4Hz), 3.66 (2H, q, J=6.4Hz), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 7.07 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.37 (1H, brs), 8.66 (1H, s), 8.84 (1H, s)
- ・分子式 ; C₂₀H₁₅N₂O₂ (329)
- ・収率 (%) ; 45
- ・融点 (℃) ; 265 (分解)
- ・Mass ; 330 (M+1)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ; 4.92 (2H, d, J=6.0Hz), 5.97 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=8.0Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 7.06 (1H, d, J=1.6Hz), 7.68 ~ 7.81 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=8.4Hz), 8.21 (1H, d, J=8.4Hz), 8.33 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.36 (1H, s), 11.09 (1H, br)

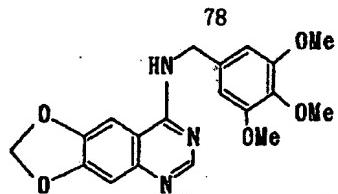
実施例39

4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)アミノ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン

【0314】

【化121】

10



【0315】・分子式 ; C₁₉H₁₉N₂O₅ (369)

- ・収率 (%) ; 59
- ・融点 (℃) ; 240 ~ 241
- ・Mass ; 370 (M+1)⁺
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ; 3.61 (3H, s), 3.70 (6H, s), 4.65 (2H, d, J=6.0Hz), 6.16 (2H, s), 6.675 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.23 (1H, brt, J=6.0Hz), 8.30 (1H, s)

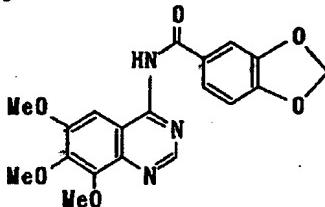
実施例40

4-(3, 4-メチレンジオキシベンズアミド)-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン

【0316】

【化122】

20



【0317】・分子式 ; C₁₉H₁₇N₂O₆

- ・収率 (%) ; 13
- ・融点 (℃) ; 190 ~ 192
- ・Mass ; 384 (M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ; 4.10 (6H, s), 4.12 (3H, s), 6.07 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8.0Hz), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.0Hz), 8.18 (1H, s)

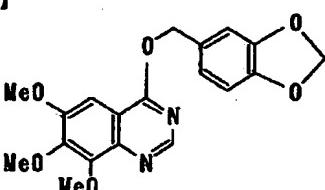
実施例41

4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)オキシ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン

【0318】

【化123】

30



【0319】・分子式 ; C₁₉H₁₈N₂O₆

- ・収率 (%) ; 49
- ・融点 (℃) ; 141 ~ 142
- ・Mass ; 371 (M+H)⁺
- ・NMR δ (CDCl₃) ; 3.97 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.13 (3H, s), 5.53 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.84

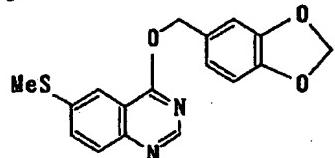
79

(1H, d, J=8.0Hz), 7.00 (1H, d, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.02 (1H, d, J=2.0Hz), 7.20 (1H, s), 8.74 (1H, s)

実施例424-(3,4-メチレンジオキシベンジル)オキシ-6-メチルチオキナゾリン

【0320】

【化124】

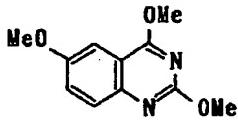


【0321】・分子式 ; C₁₇H₁₄N₂O₃C₁
 ・収率 (%) ; 69
 ・融点 (°C) ; 104 ~105
 ・Mass ; 327(M+H)⁺
 ・NMR δ(CDCl₃) ; 2.59(3H, s), 5.56(2H, s), 6.00(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 7.01(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 7.03(1H, d, J=1.6Hz), 7.72(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 7.88(1H, d, J=8.8Hz), 7.89(1H, d, J=1.6Hz), 8.78(1H, s)

実施例432,4,6-トリメトキシキナゾリン

【0322】

【化125】



【0323】2,4-ジクロロ-6-メトキシキナゾリン 5.0 g (0.022モル) をメタノール150 mlに懸濁させ、水素化ナトリウム 3.5 g を徐々に加えた後、加熱還流する。数時間後、反応液を減圧濃縮し、水を加えて析出晶を濾取し、水で洗い風乾して、標題化合物の粗黄色晶 4.8 gを得た。

【0324】・融点 (°C) ; 143 ~144

・Mass ; 221(M+1)⁺

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.90(3H, s), 4.08(3H, s), 4.18(3H, s), 7.36(1H, d, J=2.8Hz), 7.39(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.67(1H, d, J=2.8Hz)

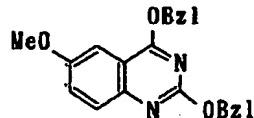
実施例442,4-ビスベンジルオキシ-6-メトキシキナゾリン

【0325】

【化126】

(41)

80



【0326】ベンジルアルコール 3mlをテトラヒドロフラン50mlに溶解させ、水素化ナトリウム 1.0 g を加えて30分間40~50°Cにて攪拌した後、2,4-ジクロロ-6

10 一メトキシキナゾリン2.50 g (0.0109モル) を加え、数時間加熱還流する。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過、減圧下溶媒を留去し、得られる結晶をクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、標題化合物の黄色晶3.84 gを得た。

【0327】・収率 (%) ; 95

・融点 (°C) ; 144 ~145

・Mass ; 373(M+1)⁺

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.87(3H, s), 5.53(2H, s), 5.62(2H, s), 7.31~7.55(12H, m), 7.70(1H, d, J=8.8Hz)

実施例45

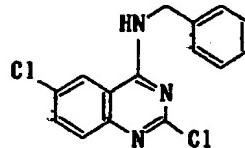
実施例43~44の方法に準じて次の化合物を合成了。

【0328】2,6-ジクロロ-4-ベンジルアミノキナゾリン

【0329】

【化127】

30

【0330】・分子式 ; C₁₅H₁₁N₂Cl₂

・収率 (%) ; 77

・融点 (°C) ; 227 ~228

・NMR δ(CDCl₃) ; 4.85(2H, d, J=5.2Hz), 5.97(1H, brs), 7.33~7.43(5H, m), 7.62(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 7.75(3H, s), 4.80(2H, d, J=5.2Hz), 5.96(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, s), 7.06(1H, brs), 7.64(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, d, J=8.8Hz), 8.43(1H, s), 8.74(1H, s)

参考例42-ホルミル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-メトキシキナゾリン

【0331】

【化128】

83

し、標題化合物の白色晶1.00gを得た。

【0343】・分子式 ; C₁₇H₁₃N₄O₂Cl

・収率 (%) ; 96

・融点 (°C) ; 245 ~ 246 (分解)

・Mass ; 357(M+1)

・NMR δ(DMSO-d₆) ; 4.69(2H, d, J=6.0Hz), 5.96(2H, s), 6.84(1H, d, J=7.6Hz), 6.91(1H, d, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.05(1H, d, J=1.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, d, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.96(1H, s), 8.45(1H, d, J=2.0Hz), 8.91(1H, brt, J=6.0Hz), 11.83(1H, s)

実施例49~50

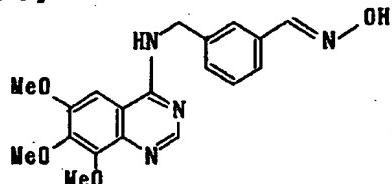
参考例5の方法に準じて以下の化合物を得た。

【0344】実施例49

4-(3-ヒドロキシイミノメチルベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

【0345】

【化133】



【0346】・分子式 ; C₁₉H₂₀N₄O₄

・収率 (%) ; 56

・融点 (°C) ; 231 ~ 232 (分解)

・Mass ; 369(M+H)⁺

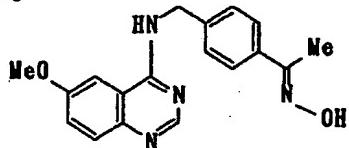
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 3.88(3H, s), 3.91(3H, s), 3.98(3H, s), 4.80(2H, d, J=6.0Hz), 7.3~7.5(3H, m), 7.52(1H, s), 7.60(1H, s), 8.11(1H, s), 8.35(1H, s), 8.60(1H, brs), 11.17(1H, s)

実施例50

4-[4-(1-ヒドロキシイミノエチル)ベンジル]アミノ-6-メトキシキナゾリン

【0347】

【化134】



【0348】・分子式 ; C₁₉H₁₉N₄O₂

・収率 (%) ; 定量的

・融点 (°C) ; 245 ~ 246 (分解)

・Mass ; 323(M+H)⁺

・NMR δ(DMSO-d₆) ; 2.13(3H, s), 3.95(3H, s), 4.97(2H, d, J=5.6Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.63(2H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 7.83(1H, d, J=9.2Hz), 8.14(1H, d, J=2.8Hz), 8.84(1H, s), 10.75(1H, brs),

50

84

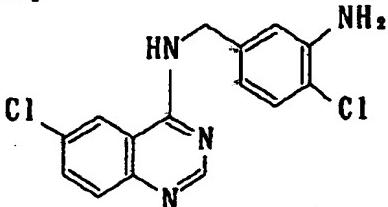
11.18(1H, s)

実施例51

4-(3-アミノ-4-クロロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0349】

【化135】



【0350】4-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)アミノ-

アミノ-6-クロロキナゾリン1.00g (2.86ミリモル)、鉄粉0.85g、酢酸10ml、エタノール50mlの混合物を数時間加熱還流する。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)により精製し、標題化合物の淡黄色晶0.91gを得た。

【0351】・分子式 ; C₁₅H₁₂N₄Cl₂

・収率 (%) ; 定量的

・融点 (°C) ; 226 ~ 229 (分解)

・Mass ; 319(M+H)⁺

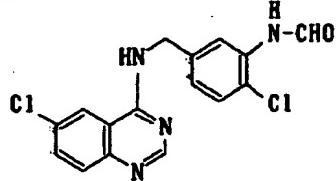
・NMR δ(CDCl₃) ; 4.19(2H, brs), 4.73(2H, d, J=6.0Hz), 6.71(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.83(1H, d, J=2.0Hz), 7.18(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.72(1H, brs), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, d, J=2.0Hz), 8.60(1H, s)

実施例52

4-(4-クロロ-3-ホルムアミドベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0352】

【化136】



40

【0353】実施例51で得られた4-(3-アミノ-

4-クロロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン0.90g (2.82ミリモル)を蟻酸15mlに溶解させ、無水酢酸1mlを加えて数時間室温攪拌した。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製後、酢酸エチルより再結晶して、標題化合物の淡黄色晶0.64gを得た。

【0354】・分子式 ; C₁₅H₁₂N₄OCl₂

・収率 (%) ; 65

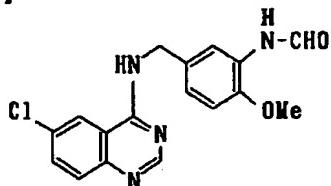
・融点 (°C) ; 229 ~ 230

- Mass ; 347 (M+H)
- NMR δ (DMSO-d₆) ; 4.74 (2H, d, J=5.6Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.4Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0Hz), 8.32 (1H, d, J=2.0Hz), 8.45 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.95 (1H, brs), 9.83 (1H, brs)

実施例 5 34-(3-ホルムアミド-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0355】

【化137】



- 【0356】 4-(3-ニトロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 1g、酢酸4ml、水4ml、エタノール40mlの混合物をゆるやかに加熱還流しながら鉄粉末1gを少量ずつ加え、2時間加熱還流した。反応液の不溶物を濾去し、褐色の濾液に濃塩酸を少しずつ加え黄色澄明液を得、氷冷して析出した結晶を濾取、乾燥して、4-(3-アミノ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン塩酸塩を1.1gを得た。この塩酸塩をエタノール-水に溶解し、15%水酸化ナトリウム水溶液を少しずつ加えアルカリ性にし、次いで水を少しずつ加え、生じた結晶を濾取、水洗、乾燥して、4-(3-アミノ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン(アニリン体) 770mgを得た。次に氷冷下無水酢酸2mlに蟻酸1mlを滴下し、その後50°Cで15分間加熱し、直ちに氷冷し、その混合物に上記アニリン体200mgを結晶のまま加えた。同温で1時間、次いで室温で1時間反応し、水を加えて生じた結晶を濾取、水洗、乾燥し、標題化合物を130mgを得た。

【0357】・分子式 ; C₁₇H₁₅N₂O₂Cl (342.786)

・収率 (%) ; 60

・融点 (°C) ; 208 ~ 209

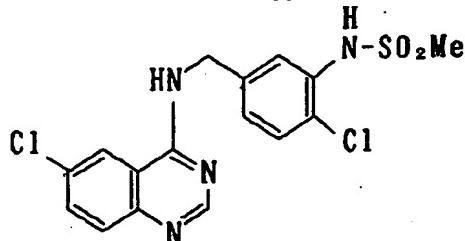
・Mass ; 343 (MH)

- NMR δ (DMSO-d₆) ; 3.82 (3H, s), 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.2Hz), 7.71 (1H, d, J=9.0Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.23 (1H, d, J=2.0Hz), 8.27 (1H, d, J=2.4Hz), 8.47 (2H, s), 8.88 (1H, t, J=5.7Hz), 9.62 (1H, brs)

実施例 5 44-(3-メタンスルホニルアミノ-4-クロロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0358】

【化138】



【0359】 4-(3-アミノ-4-クロロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 100mg、ピリジン3mlの

- 混合物にメタンスルホニルクロリド75μlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に水20mlを少しずつ加え、生じた結晶を濾取し、水洗、乾燥し、標題化合物109mgを得た。

【0360】・分子式 ; C₁₈H₁₄N₂O₂SCl₂ (397.284)

・収率 (%) ; 88

・融点 (°C) ; 209 ~ 210

・Mass ; 397 (MH)

- NMR δ (DMSO-d₆) ; 3.01 (3H, s), 4.75 (2H, d, J=5.7Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.2Hz), 7.45 (1H, d, J=8.2Hz), 7.46 (1H, d, J=2.2Hz), 7.73 (1H, d, J=9.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.45 (1H, d, J=2.4Hz), 8.47 (1H, s), 8.97 (1H, brt, J=5.7Hz), 9.4 (1H, brs)

実施例 5 5 ~ 6 1

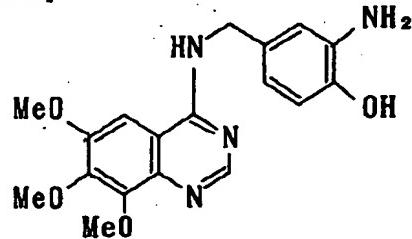
実施例5 1 ~ 5 4 の方法に準じて以下の化合物を得た。

【0361】 実施例 5 5

4-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル)アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン

【0362】

【化139】

【0363】・分子式 ; C₁₈H₂₀N₂O₄

- 40 • 収率 (%) ; 定量的

・融点 (°C) ; アモルファス

Mass ; 357 (M+H)

- NMR δ (CDCl₃) ; 3.68 (1H, brs), 3.82 (1H, brs), 3.95 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.68 (2H, d, J=4.4Hz), 6.61 (1H, brs), 6.64 (1H, d, J=7.6Hz), 6.77 (1H, d, J=7.6Hz), 7.01 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 8.60 (1H, s)

実施例 5 64-(3-エトキシカルボニルアミノ-4-エトキシカルボニルオキシベンジル)アミノ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン

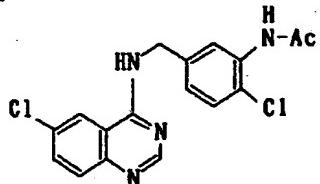
89

- ・ Mass ; 403(M+H)⁺
- ・ NMR δ(DMSO-d₆) ; 3.88(3H, s), 3.91(3H, s), 3.98(3H, s), 4.75(2H, d, J=5.6Hz), 7.14(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.52(1H, s), 8.15(1H, d, J=2.0Hz), 8.32(1H, s), 8.35(1H, s), 8.67(1H, brs), 9.83(1H, brs)

実施例6.14-(3-アセタミド-4-クロロベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0374】

【化145】

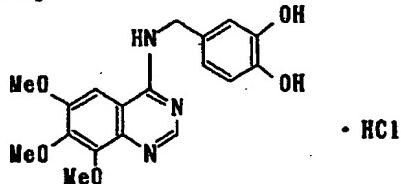
【0375】・分子式 ; C₁₇H₁₄N₂OCl₂ (361.232)

- ・収率 (%) ; 77
- ・融点 (℃) ; 267 ~ 268
- ・Mass ; 361 (M⁺)
- ・NMR δ(DMSO-d₆) ; 2.06(3H, s), 4.74(2H, d, J=5.7Hz), 7.17(1H, dd, J=2.0Hz, 8.2Hz), 7.42(1H, d, J=8.2Hz), 7.69(1H, brs), 7.72(1H, d, J=9.0Hz), 7.81(1H, dd, J=2.4Hz, 9.0Hz), 8.45(1H, d, J=2.4Hz), 8.46(1H, s), 8.96(1H, brt, J=5.7Hz), 9.48(1H, brs)

実施例6.24-(3,4-ジヒドロキシベンジル)アミノ-6-,7-,8-トリメトキシキナゾリン 塩酸塩

【0376】

【化146】



【0377】4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-,7-,8-トリメトキシキナゾリン2.00g (5.41ミリモル) のクロロホルム150ml溶液に、三塩化ホウ素の1.0M塩化メチレン溶液30mlを室温攪拌下滴下した。2日間室温攪拌した後にメタノールを加え、減圧下溶媒留去した。この操作を3回繰り返した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-n-ヘキサン)により精製した。溶出液に塩酸-エタノールを加えて、減圧下溶媒留去後、エタノールを加えて結晶を濾取し、標題化合物の無色針状晶0.59gを得た。

【0378】・分子式 ; C₁₈H₁₉N₂O₅ · HCl
・収率 (%) ; 28

10

90

- ・融点 (℃) ; 204 ~ 205 (分解)

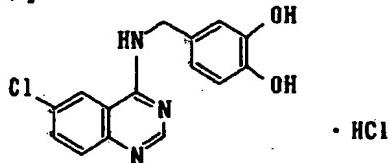
・Mass ; 358 (M+H)⁺

- ・NMR δ(DMSO-d₆) ; 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 3.99(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.6Hz), 6.65~7.71(2H, m), 6.79(1H, s), 7.94(1H, s), 8.71(1H, s), 8.90(2H, brs), 10.54(1H, brs), 14.06(1H, brs)

実施例6.34-(3,4-ジヒドロキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 塩酸塩

【0379】

【化147】



【0380】4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン2.00g (6.37ミリモル) のクロロホルム150ml溶液に、三塩化ホウ素の1.0M塩化メチレン溶液40mlを室温攪拌下滴下した。2日間室温攪拌した後にメタノールを加え、減圧下溶媒留去した。この操作を2回繰り返した後、析出晶をメタノールで洗い、エタノールより再結晶して、標題化合物の黄色晶1.53gを得た。

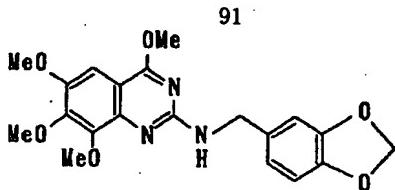
【0381】・分子式 ; C₁₅H₁₂N₂O₂Cl · HCl

- ・収率 (%) ; 71
- ・融点 (℃) ; 154 ~ 155 (分解)
- ・Mass ; 302 (M+H)⁺
- ・NMR δ(DMSO-d₆) ; 4.74(2H, d, J=5.6Hz), 7.67(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.70(1H, d, J=8.0Hz), 6.81(1H, d, J=2.0Hz), 7.87(1H, d, J=8.8Hz), 8.02(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.76(1H, d, J=2.0Hz), 8.85(1H, s), 8.90(2H, brs), 10.42(1H, brs)
- ・分子式 ; C₂₁H₂₂N₂O₂
- ・収率 (%) ; 87
- ・融点 (℃) ; アモルファス
- ・Mass ; 428 (M+H)⁺
- ・NMR δ(CDCl₃) ; 1.44(2H, s), 2.93(2H, t, J=6.0Hz), 3.57(2H, brs), 3.88(3H, s), 4.00(3H, s), 4.07(3H, s), 4.70(2H, d, J=4.8Hz), 5.16(1H, brs), 5.51(1H, brs), 5.96(2H, s), 6.56(1H, s), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.90(1H, s)

実施例6.42-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-4-,6-,7-,8-テトラメトキシキナゾリン

【0382】

【化148】



【0383】2-クロロ-4, 6, 7, 8-テトラメトキシキナゾリン1.00g (3.51ミリモル)、ビペロニルアミン0.60g (3.97ミリモル)、炭酸ナトリウム0.60gをイソプロピルアルコール30mlに混合し、一昼夜加熱還流する。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)により精製し、標題化合物の油状物質0.12gを得た。

【0384】・分子式 ; C₂₀H₂₁N₃O₆

・収率 (%) ; 9

・融点 (°C) ; 油状物質

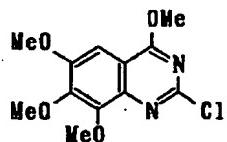
・NMR δ(CDCl₃) ; 3.91 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.04 (6H, s), 4.63 (2H, d, J=6.0Hz), 5.30 (1H, br s), 5.93 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=8.0Hz), 6.86 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.92 (1H, d, J=1.6Hz), 7.06 (1H, s)

実施例 6.5

2-クロロ-4, 6, 7, 8-テトラメトキシキナゾリン

【0385】

【化149】



【0386】2, 4-ジクロロ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリン5.00g (17.3ミリモル)をメタノール100mlに懸濁させ、水素化ナトリウム1.5gを徐々に加えた後、加熱還流する。数時間後、反応液を減圧濃縮し、水を加えて析出晶を濾取し、水で洗い、風乾して、標題化合物の淡桃色晶4.80gを得た。

【0387】・収率 (%) ; 97

・融点 (°C) ; 119 ~ 120

・Mass ; 285(M+1)

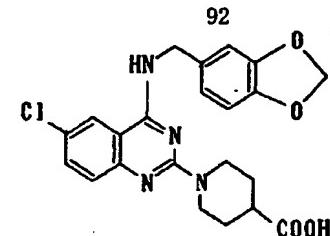
・NMR δ(CDCl₃) ; 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.19 (3H, s), 7.17 (1H, s)

参考例 6

2-(4-カルボキシペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0388】

【化150】



【0389】2-(4-エトキシカルボニルペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン1gにエタノール10ml、水5ml及び水酸化ナトリウム820mgを加え、20分間還流した。溶媒を減圧濃縮した後、1N塩酸を加え中和し、析出した結晶を濾取し、標題化合物920mgを得た。

【0390】・分子式 ; C₂₂H₂₁N₃O₄Cl

・収率 (%) ; 98

・融点 (°C) ; 221 ~ 222

・Mass m/e ; 441(M+1)

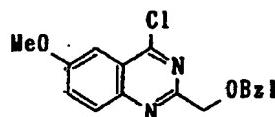
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.38 (2H, m), 1.80 (2H, dd, J=3.2Hz, 2.4Hz), 2.48 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=12.0Hz), 4.54 (2H, d, J=5.6Hz), 4.56 (2H, dt, J=12.0Hz, 3.2Hz), 5.94 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=8.0Hz), 6.84 (1H, d, J=8.0Hz), 6.93 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=9.2Hz), 7.46 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.0Hz), 8.13 (1H, d, J=2.0Hz), 8.55 (1H, t, J=5.6Hz)

実施例 6.6

2-ベンジルオキシメチル-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン

【0391】

【化151】



【0392】2-ベンジルオキシメチル-6-メトキシキナゾリン-4 (3H)-オノン1.50g (5.06ミリモル)のアセトニトリル75ml懸濁液にオキシ塩化リン30mlを加え、加熱還流する。1時間後、反応液を減圧下溶媒留去し、得られる残渣をクロロホルムに溶解させ、飽和重曹水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン)により精製し、標題化合物の黄色晶1.10gを得た。

【0393】・収率 (%) ; 69

・融点 (°C) ; 49 ~ 50

・Mass ; 315(M+1)

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.98 (3H, s), 4.79 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.42 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 ~ 7.46 (5H, m), 7.57 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 8.01 (1H, d, J=9.2Hz)

実施例 6.7 ~ 7.0

参考例6の方法に準じて以下の化合物を得た。

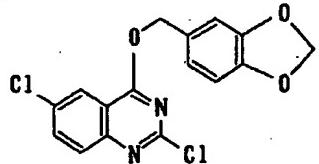
50 【0394】実施例 6.7

(48)

93
2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシペ
ンジル) オキシキナゾリン

【0395】

【化152】



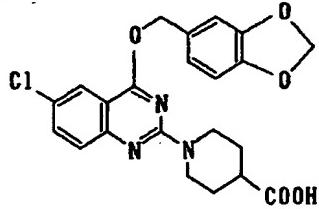
- 【0396】・分子式 ; C₁₆H₁₀Cl₂N₂O₃
 ・收率 (%) ; 55
 ・融点 (℃) ; 141 ~ 142
 ・Mass m/e ; 349(M+1)
 ・NMR δ(CDCl₃) ; 5.54(2H, s), 6.01(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.8Hz), 7.01(1H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, s), 7.76(1H, dd, J=8.0Hz, 2.4Hz), 7.81(1H, dd, J=8.0Hz, 0.8Hz), 8.09(1H, dd, J=2.4Hz, 0.8Hz)

実施例 6.8

2-(4-カルボキシビペリジノ)-4-(3, 4-メ
チレンジオキシベンジル) オキシ-6-クロロキナゾリ
ン

【0397】

【化153】



- 【0398】・分子式 ; C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₅
 ・收率 (%) ; 84
 ・融点 (℃) ; 145 ~ 147
 ・Mass m/e ; 442(M+1)
 ・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.47(2H, m), 1.88(2H, m), 2.49(1H, m), 3.10(2H, brt, J=13.2Hz), 4.60(2H, brd, J=13.2Hz), 5.43(2H, s), 6.01(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.0Hz), 7.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.11(1H, s), 7.39(1H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.77(1H, d, J=2.4Hz)

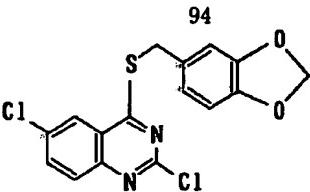
実施例 6.9

2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシペ
ンジル) チオキナゾリン

【0399】

【化154】

特開平10-95776

【0400】・分子式 ; C₁₆H₁₀Cl₂N₂O₂S

・收率 (%) ; 92

・融点 (℃) ; 180 ~ 182

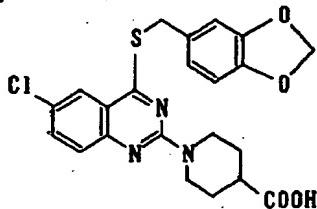
- 10 ・Mass m/e ; 365(M+1)
 ・NMR δ(CDCl₃) ; 4.55(2H, s), 5.96(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.4Hz), 6.96(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.82(1H, d, J=8.8Hz), 7.99(1H, d, J=2.0Hz)

実施例 7.0

2-(4-カルボキシビペリジノ)-4-(3, 4-メ
チレンジオキシベンジル) チオ-6-クロロキナゾリン

【0401】

【化155】

【0402】・分子式 ; C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₄S

・收率 (%) ; 98

・融点 (℃) ; 153 ~ 154

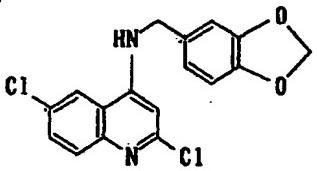
- 30 ・Mass m/e ; 458(M+1)
 ・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.50(2H, m), 1.82(2H, m), 2.39(1H, brs), 3.18(2H, m), 4.48(2H, s), 4.55(2H, brs), 5.96(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 6.99(1H, s), 7.41(1H, brd, J=8.8Hz), 7.62(1H, brd, J=8.8Hz), 7.69(1H, brs)

実施例 7.1

2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシペ
ンジル) アミノキノリン

【0403】

【化156】

【0404】a) 2, 4, 6-トリクロロキノリン

5-クロロアントラニル酸メチルエステルから出発して、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイ

50 アティー, 68巻, 1285頁 (1946年) と同様な方法で標題

化合物を得た。

- 【0405】・NMR δ (CDCl₃) ; 7.55(1H, s), 7.74(1H, dd, J=9.0Hz, 2.2Hz), 7.98(1H, d, J=9.0Hz), 8.19(1H, d, J=2.2Hz)
b) 2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノキノリン

a) 得られた化合物 500mg、3, 4-メチレンジオキシベンジルアミン 350mg、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1ml、N-メチル-2-ピロリドン 4mlの混合物を 130°C の油浴中10時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5~20% 酢酸エチル/ヘキサン) に付し、高極性成分として標題化合物 430mgを得た。

【0406】・分子式 ; C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₃

・融点 (°C) ; 198 ~199 °C

・Mass m/e ; 347(M+1)

・NMR δ (CDCl₃) ; 4.39(2H, d, J=4.9Hz), 5.21(1H, t, J=4.9Hz), 6.00(2H, s), 6.47(1H, s), 6.82~6.87(3H, m), 7.58(1H, dd, J=9.0Hz, 2.2Hz), 7.65(1H, d, J=2.2Hz), 7.84(1H, d, J=9.0Hz)

同時に低極性成分として 4, 6-ジクロロ-2-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノキノリン 190mgを得た。

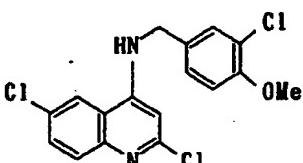
【0407】・NMR δ (CDCl₃) ; 4.58(2H, d, J=5.7Hz), 5.00(1H, brt, J=5.7Hz), 5.94(2H, s), 6.74(1H, s), 6.77(1H, d, J=7.9Hz), 6.84(1H, dd, J=7.9Hz, 1.6Hz), 6.8(1H, d, J=1.6Hz), 7.50(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 7.96(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 7.2

2, 6-ジクロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノキノリン

【0408】

【化157】



【0409】実施例 7.1 の方法に準じて標題化合物を得た。

- 【0410】・分子式 ; C₁₇H₁₃Cl₃N₂O
・收率 (%) ; 59
・融点 (°C) ; 204 ~205
・NMR δ (CDCl₃) ; 3.91(3H, s), 3.40(3H, s), 4.38(2H, d, J=5.1Hz), 4.97(1H, t, J=5.1Hz), 5.93(1H, s), 6.9(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz), 7.40(1H, d, J=2.2Hz), 7.50(1H, dd, J=8.8Hz, 2.2Hz), 7.59(1H,

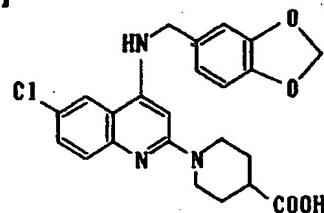
d, J=2.2Hz), 7.71(1H, d, J=8.8Hz)

実施例 7.3

2-(4-カルボキシペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキノリン

【0411】

【化158】



【0412】a) 2-(4-エトキシカルボニルペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキノリン

2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノキノリン 130mg、イソニペコチン酸エチルエステル 500μl、N-メチル-2-ピロリドン 1ml

の混合物を 150°C の油浴中 3 時間加熱した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20~50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 150mgを得た。

【0413】・NMR δ (CDCl₃) ; 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.70~1.81(2H, m), 1.95~2.02(2H, m), 2.54(1H, tt, J=11.2Hz, 3.8Hz), 2.97~3.06(2H, m), 4.14(2H, q, J=7.1Hz), 4.32~4.39(4H, m), 4.86(1H, t, J=5.5Hz), 5.98(3H, s), 6.81(1H, d, J=7.7Hz), 6.84~6.89(2H, m), 7.39(1H, d, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.47(1H, d, J=2.4Hz), 7.55(1H, d, J=9.0Hz)

b) 2-(4-カルボキシペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキノリン

a) 得られた化合物 150mg、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1ml、エタノール 10ml の混合物を 60°C の油浴中 2 時間加熱した。反応液を濃縮し、水を加え、さらに 1N 塩酸 1ml を加え中和し、生じた結晶を濾取し、水洗、乾燥

することにより、標題化合物 130mg を得た。

【0414】・分子式 ; C₂₀H₁₇Cl₃N₂O₄

・收率 (%) ; 92

・融点 (°C) ; 235 ~237

・Mass m/e ; 440(M+1)

・NMR δ (DMSO-d₆) ; 1.37~1.50(2H, m), 1.77~1.86(2H, m), 2.89~3.00(2H, br, 3 peak), 4.20~4.28(2H, b, r, 2 peak), 4.42(2H, d, J=5.7Hz), 5.96(2H, s), 5.97(1H, s), 6.85(1H, d, J=7.9Hz), 6.92(1H, dd, J=7.9Hz, 1.5Hz), 6.98(1H, d, J=1.5Hz), 7.42(2H, brs), 7.58(1H, brs), 8.

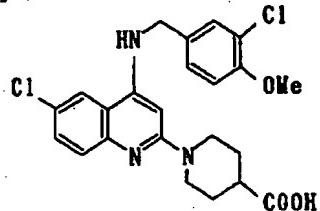
50 15(1H, brs)

実施例74

2-(4-カルボキシペリジノ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキノリン

【0415】

【化159】



【0416】実施例73の方法に準じて標題化合物を得た。

【0417】・分子式 ; C₁₈H₁₈Cl₂N₃O₃

・融点 (°C) ; 282 ~ 283

・Mass m/e ; 460(M+1)

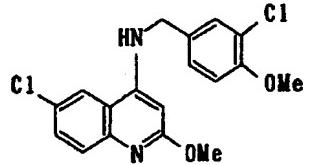
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.36~1.48(2H, m), 1.76~1.84(2H, m), 2.43~2.53(1H, m), 2.91(2H, t, J=11.2Hz), 4.26(2H, brd, J=13.2Hz), 4.44(2H, d, J=5.9Hz), 5.97(1H, s), 7.10(1H, d, J=8.6Hz), 7.36(1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz), 7.38(2H, s), 7.50(2H, brs and d, J=2.2Hz), 8.11(1H, s)

実施例75

2-メトキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-クロロキノリン

【0418】

【化160】



【0419】2, 6-ジクロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノキノリン 200mg、メタノール 0.5ml、カリウム t-ブトキシド 200mg、1, 4-ジオキサン 3mlの混合物を1時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10~30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 150mgを得た。

【0420】・分子式 ; C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂

・収率 (%) ; 76

・融点 (°C) ; 170 ~ 171

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.93(3H, s), 4.42(2H, d, J=5.2Hz), 5.22(1H, t, J=5.2Hz), 6.46(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz), 7.41(1H, d, J=2.2Hz), 7.59(1H, dd, J=9.0Hz, 2.2Hz), 7.66(1H, d, J=2.2Hz),

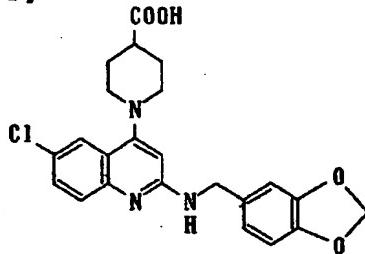
7.85(1H, d, J=9.0Hz)

実施例76

2-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-4-(4-カルボキシペリジノ)-6-クロロキノリン

【0421】

【化161】



【0422】実施例71のb)で副生した4, 6-ジクロロ-2-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノキノリン 140mgを用いて実施例73と同様の操作を行い、標題化合物 130mgを得た。

【0423】・分子式 ; C₂₀H₂₂Cl₂N₃O₄

20 ・収率 (%) ; 99

・融点 (°C) ; 270 ~ 272

・Mass m/e ; 440(M+1)

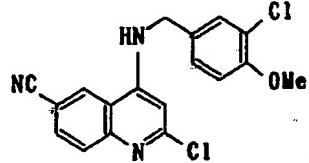
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.78~1.89(2H, m), 1.96~2.04(2H, m), 2.70~2.79(2H, m), 3.26~3.36(2H, m), 4.49(2H, d, J=5.7Hz), 5.96(2H, s), 6.37(1H, s), 6.85(2H, s), 6.94(1H, s), 7.37(1H, t, J=5.7Hz), 7.41(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.46(1H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H, d, J=2.4Hz)

実施例77

2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノキノリン

【0424】

【化162】



【0425】a) 4-ヒドロキシキノリン-2-オン-6-カルボン酸

4-アミノベンゼン-1, 4-ジカルボン酸ジメチルエステルから出発し、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティー, 68巻, 1285頁(1946年)と同様の操作で標題化合物を得た。

【0426】・NMR δ(DMSO-d₆) ; 5.79(1H, s), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 8.02(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 8.39(1H, d, J=2.0Hz), 11.51(1H, s), 11.63(1H, brs), 12.86(1H, brs)

b) 2, 4-ジクロロキノリン-6-カルボキサミド

50 a) で得られた化合物9g、オキシ塩化リン50mlの混合

101

チルアミン66mg、ピペロニルアミン89mgを加え、室温で16時間攪拌した。水を加え、析出した結晶を濾取し、標題化合物166mgを得た。

【0436】・分子式 ; C₁₆H₁₁ClN₄O₂

・収率 (%) ; 89

・融点 (°C) ; 200 ~ 202

・Mass m/e ; 315(M+1)

・NMR δ(DMSO-d₆) ; 4.64(1H, d, J=5.6Hz), 5.97(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.0Hz), 6.96(1H, s), 7.55(1H, dd, J=8.0Hz, 4.4Hz), 8.73(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 8.96(1H, dd, J=4.4Hz, 1.6Hz), 9.46(1H, t, J=5.6Hz)

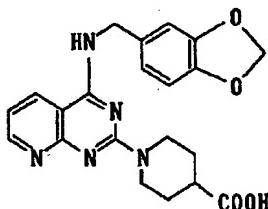
実施例80

2-(4-カルボキシペリジノ)-8-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノピリド[2,3-d]ピリミジン

ピリミジン

【0437】

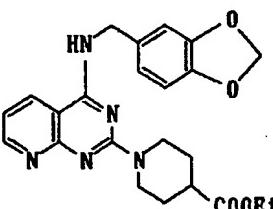
【化165】



【0438】a) 2-(4-エトキカルボニルペリジノ)-8-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノピリド[2,3-d]ピリミジン

【0439】

【化166】



【0440】2-クロロ-8-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノピリド[2,3-d]ピリミジン 127mgの8mlテトラヒドロフラン溶液にトリエチルアミン41mg、イソニペコチン酸エチル190mgを加え、2時間還流する。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物 175mg(収率 100%)を得た。

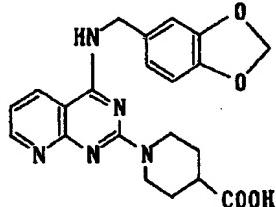
【0441】b) 2-(4-カルボキシペリジノ)-8-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノピリド[2,3-d]ピリミジン

【0442】

40

102

【化167】



【0443】2-(4-エトキカルボニルペリジノ)-8-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノピリド[2,3-d]ピリミジン 170mgの10mlエタノール溶液に1N水酸化ナトリウム1.56mlを加え、室温で6時間攪拌した。1N塩酸、水を加えて中和した後、析出した結晶を濾取し、標題化合物 121mgを得た。

【0444】・分子式 ; C₂₁H₂₁N₅O₄

・収率 (%) ; 76

・融点 (°C) ; 255 ~ 256

・Mass m/e ; 408(M+1)

・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.39(2H, m), 1.80(2H, m), 2.51(1H, m), 3.01(2H, br t, J=11.2Hz), 4.56(2H, d, J=5.6Hz), 4.61(2H, br d, J=12.8Hz), 5.94(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, s), 7.03(1H, dd, J=8.0Hz, 4.4Hz), 8.38(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 8.61(1H, dd, J=4.4Hz, 1.6Hz), 8.70(1H, t, J=5.6Hz), 12.16(1H, br s)

実施例81

5-クロロ-2-メタンスルホニル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

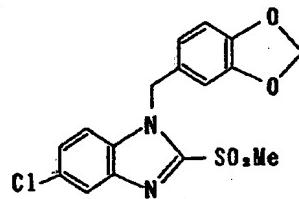
【0445】

【化168】

50

【0446】6-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール8.89gをジメチルホルムアミド150mlに溶解し、氷冷下、炭酸カリウム6.65gとヨウ化メチル6.15gを加え、同温で50分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、減圧下濃縮し、粗6-クロロ-2-メチルチオベンズイミダゾールを得た。

【0447】上で得られた粗精製物を塩化メチレン100mlに溶解し、80%m-C P B A 17.3gを氷冷下加え、室温で一夜攪拌した。チオ硫酸ナトリウム7gを加え、室



103

温で30分間攪拌し、水を加えた。有機層を分取し、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して6-クロロ-2-メタンスルホニルベンズイミダゾール10gを得た。

【0448】 6-クロロ-2-メタンスルホニルベンズイミダゾール 2.3gをジメチルホルムアミド30mlに溶解し、氷冷下60%水素化ナトリウム 480mg、ピペロニルクロリド2.04gを加え、80°Cで4時間加熱した。室温で一夜放置後、不溶物を濾去し、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物を得た。

【0449】 分子式 ; C₁₆H₁₃ClN₂O₄S

・収率 (%) ; 25

・融点 (°C) ; 129 ~ 131

・Mass m/e ; 365(MH⁺)

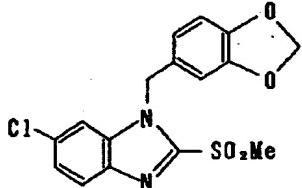
・NMR δ (CDCl₃) ; 3.48(3H, s), 5.64(2H, s), 5.91(2H, s), 6.73~6.76(3H, m), 7.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.31(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.80(1H, d, J=2.0Hz)

実施例82

6-クロロ-2-メタンスルホニル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

【0450】

【化169】



【0451】 実施例81において、5-クロロ-2-メタンスルホニル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール溶出後に更に溶出することにより、標題化合物を得た。

【0452】 分子式 ; C₁₆H₁₃ClN₂O₄S

・収率 (%) ; 22

・融点 (°C) ; 140 ~ 142

・Mass m/e ; 365(MH⁺)

・NMR δ (CDCl₃) ; 3.48(3H, s), 5.62(2H, s), 5.93(2H, s), 6.73~6.77(3H, m), 7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, d, J=1.2Hz), 7.74(1H, dd, J=8.4Hz, 1.2Hz)

実施例83

5-クロロ-2-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

【0453】

【化170】

10 **【0454】** 5-クロロ-2-スルホニルメチル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾールと6-クロロ-2-スルホニルメチル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾールの混合物 448mgをメタノール20mlに溶解し、28%ナトリウムメトキシド10mlを加え、1.5時間加熱還流した。氷冷し、10%塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して標題化合物を得た。

【0455】 分子式 ; C₁₆H₁₃ClN₂O₃

・収率 (%) ; 31

・融点 (°C) ; 117 ~ 118

・Mass m/e ; 317(MH⁺)

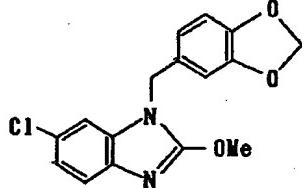
・NMR δ (CDCl₃) ; 4.21(3H, s), 5.01(2H, s), 5.92(2H, s), 6.65(1H, d, J=1.6Hz), 6.68(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.73(1H, d, J=8.0Hz), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.05(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.51(1H, d, J=2.0Hz)

実施例84

6-クロロ-2-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

【0456】

【化171】



20 **【0457】** 実施例83において、5-クロロ-2-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール溶出後に更に溶出することにより、標題化合物を得た。

【0458】 分子式 ; C₁₆H₁₃ClN₂O₃

・収率 (%) ; 26

・融点 (°C) ; 133 ~ 134

・Mass m/e ; 317(MH⁺)

・NMR δ (CDCl₃) ; 4.21(3H, s), 4.99(2H, s), 5.92(2H, s), 6.65(1H, d, J=1.6Hz), 6.68(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.74(1H, d, J=8.0Hz), 7.05(1H, d, J=1.6Hz), 7.10(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 7.43(1H, d, J=8.8Hz)

実施例85~98

実施例81~84の方法に準じて以下の化合物を得た。

【0459】 実施例85

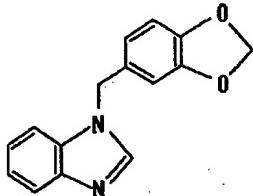
50 **1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミ**

105

ダゾール

【0460】

【化172】

【0461】・分子式 ; C₁₅H₁₂N₂O₂

・収率(%) ; 34

・融点(℃) ; 107 ~ 108

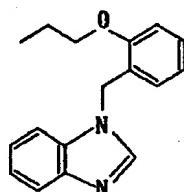
・Mass m/e ; 253(MH⁺)

・NMR δ(CDCl₃) ; 5.23(2H, s), 5.92(2H, s), 6.63(1H, d, J=1.6Hz), 6.70(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.76(1H, d, J=8.0Hz), 7.23~7.32(3H, m), 7.80~7.83(1H, m), 7.92(1H, s)

実施例861-(2-プロポキシベンジル)ベンズイミダゾール

【0462】

【化173】

【0463】・分子式 ; C₁₇H₁₈N₂O

・収率(%) ; 89

・融点(℃) ; 85~86

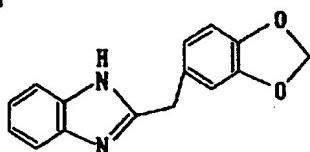
・Mass m/e ; 267(MH⁺)

・NMR δ(CDCl₃) ; 1.02(3H, t, J=7.4Hz), 1.78~1.86(2H, m), 3.95(2H, t, J=6.6Hz), 5.35(2H, s), 6.86~6.90(2H, m), 7.06~7.09(1H, m), 7.23~7.28(3H, m), 7.40~7.43(1H, m), 7.79~7.82(1H, m), 7.99(1H, s)

実施例872-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

【0464】

【化174】

【0465】・分子式 ; C₁₅H₁₂N₂O₂

・収率(%) ; 62

・融点(℃) ; 143 ~ 146

・Mass m/e ; 253(MH⁺)・NMR δ(DMSO-d₆) ; 4.43(2H, s), 5.99(2H, s), 6.50

10

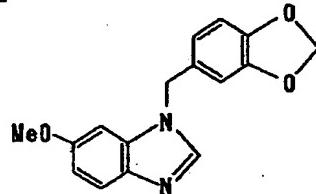
106

89~6.94(2H, m), 7.09(1H, s), 7.48~7.52(2H, m), 7.72~7.76(2H, m)

実施例881-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-6-メトキシベンズイミダゾール

【0466】

【化175】

【0467】・分子式 ; C₁₆H₁₄N₂O₃

・収率(%) ; 70

・融点(℃) ; 134 ~ 135

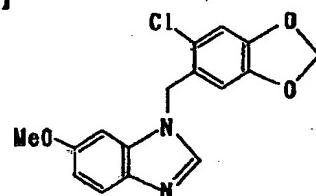
・Mass m/e ; 283(M+1)⁺

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.82(3H, s), 5.21(2H, s), 5.95(2H, s), 6.64(1H, d, J=1.8Hz), 6.71(1H, d, d, J=7.6Hz, 1.8Hz), 6.75(1H, d, J=2.4Hz), 6.78(1H, d, J=7.6Hz), 6.93(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.8Hz), 7.90(1H, s)

実施例891-(2-クロロ-4, 5-メチレンジオキシベンジル)-6-メトキシベンズイミダゾール

【0468】

【化176】

【0469】・分子式 ; C₁₆H₁₃ClN₂O₃

・収率(%) ; 81

・融点(℃) ; 108 ~ 109

・Mass m/e ; 317(M+1)⁺

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.84(3H, s), 5.32(2H, s), 5.97(2H, s), 6.40(1H, s), 6.80(1H, s), 6.91(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.8Hz), 7.72(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(1H, s)

実施例901-[2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル]-6-メトキシベンズイミダゾール

【0470】

【化177】

(55)

特開平10-95776

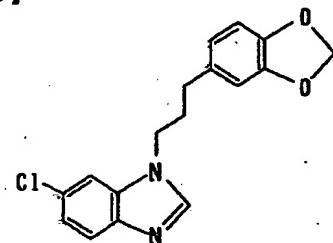
108

s)

実施例936-クロロ-〔3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピル〕ベンズイミダゾール

【0476】

【化180】

【0471】・分子式 ; C₁₇H₁₆N₂O₃

・收率 (%) ; 69

・融点 (℃) ; 油状物質

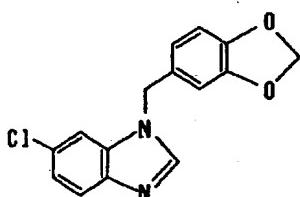
・Mass m/e ; 297(M+1)

・NMR δ(CDCl₃) ; 3.04(2H, t, J=6.8Hz), 3.87(3H, s), 4.31(2H, t, J=6.8Hz), 5.93(2H, s), 6.43(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.52(1H, d, J=2.0Hz), 6.68(1H, d, J=8.0Hz), 6.77(1H, d, J=2.4Hz), 6.92(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.57(1H, s), 7.67(1H, d, J=8.8Hz)

実施例916-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

【0472】

【化178】

【0473】・分子式 ; C₁₅H₁₁ClN₂O₂

・融点 (℃) ; 122 ~ 123

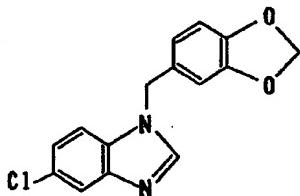
・Mass m/e ; 287(M⁺)

・NMR δ(CDCl₃) ; 5.18(2H, s), 5.94(2H, s), 6.61(1H, d, J=1.2Hz), 6.68(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 7.22~7.40(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.8Hz), 7.90(1H, s)

実施例925-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

【0474】

【化179】

【0475】・分子式 ; C₁₅H₁₁ClN₂O₂

・收率 (%) ; 83

・融点 (℃) ; 113 ~ 114

・Mass m/e ; 287(M⁺)

・NMR δ(CDCl₃) ; 5.20(2H, s), 5.93(2H, s), 6.60(1H, d, J=1.6Hz), 6.67(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.76(1H, d, J=7.6Hz), 7.18~7.20(2H, m), 7.78(1H, s), 7.93(1H,

50

【0477】・分子式 ; C₁₇H₁₅ClN₂O₂

・收率 (%) ; 40

・融点 (℃) ; 107 ~ 109

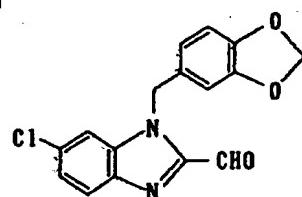
・Mass m/e ; 315(M⁺)

・NMR δ(CDCl₃) ; 2.13~2.21(2H, m), 2.54(2H, t, J=7.4Hz), 4.11(2H, t, J=7.2Hz), 5.94(2H, s), 6.59(1H, d, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.64(1H, d, J=1.6Hz), 6.75(1H, d, J=8.0Hz), 7.24(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.31(1H, d, J=2.0Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, s)

実施例946-クロロ-2-ホルミル-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

【0478】

【化181】

【0479】・分子式 ; C₁₆H₁₁ClN₂O₃

・收率 (%) ; 55

・融点 (℃) ; 120 ~ 122

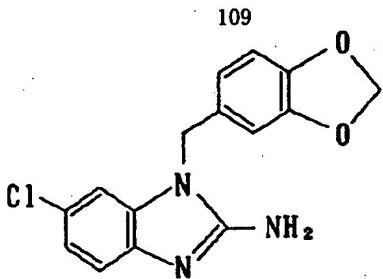
・Mass m/e ; 315(M⁺)

・NMR δ(CDCl₃) ; 5.71(2H, s), 5.93(2H, s), 6.64(1H, d, J=1.6Hz), 6.70(1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.75(1H, d, J=7.6Hz), 7.36(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.46(1H, d, J=2.0Hz), 7.86(1H, d, J=8.8Hz), 10.11(1H, s)

実施例952-アミノ-6-クロロ-1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ベンズイミダゾール

【0480】

【化182】



【0481】・分子式 ; C₁₅H₁₂ClN₃O₂

・収率 (%) ; 10

・融点 (℃) ; 223 ~ 224

・Mass m/e ; 302(MH⁺)

・NMR δ(DMSO-d₆) ; 5.13(2H, s), 5.95(2H, s), 6.68~6.71(3H, m), 6.77(1H, d, J=1.6Hz), 6.84(1H, d, J=7.6Hz), 6.90(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, d, J=2.4Hz)

・分子式 ; C₁₅H₁₂ClN₃O₂

・収率 (%) ; 10

・融点 (℃) ; 223 ~ 224

・Mass m/e ; 302(MH⁺)

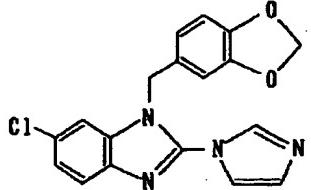
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 5.13(2H, s), 5.95(2H, s), 6.68~6.71(3H, m), 6.77(1H, d, J=1.6Hz), 6.84(1H, d, J=7.6Hz), 6.90(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, d, J=2.4Hz)

実施例9.6

2- (4-カルボキシペリジノ) - 6-クロロ-1-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) ベンズイミダゾール

【0482】

【化183】



【0483】・分子式 ; C₁₆H₁₃ClN₃O₂

・収率 (%) ; 41

・融点 (℃) ; 127 ~ 129

・Mass m/e ; 353(MH⁺)

・NMR δ(CDCl₃) ; 5.20(2H, s), 5.97(2H, s), 6.48~6.50(2H, m), 6.76(1H, d, J=7.2Hz), 7.23~7.35(4H, m), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, s)

実施例9.7

2- (4-カルボキシペリジノ) - 5-クロロ-1-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) ベンズイミダゾール

【0484】

【化184】

【0485】・分子式 ; C₂₁H₂₀ClN₃O₄

・収率 (%) ; 84

・融点 (℃) ; 201 ~ 202

10 • Mass m/e ; 414(MH⁺)

・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.64~1.77(2H, m), 1.84~1.90(2H, m), 2.40~2.46(1H, m), 2.92~3.00(2H, m), 3.43~3.47(2H, m), 5.15(2H, s), 5.96(2H, s), 6.60(1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.72(1H, d, J=1.6Hz), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.18(1H, d, J=8.4Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz)

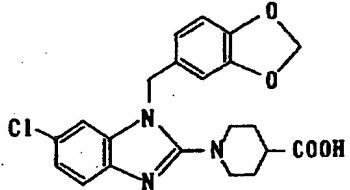
実施例9.8

2- (4-カルボキシペリジノ) - 6-クロロ-1-(3, 4-メチレンジオキシベンジル) ベンズイミダゾール

20 【化185】

【0486】

【化185】



【0487】・分子式 ; C₂₁H₂₀ClN₃O₄

30 • 融点 (℃) ; アモルファス

・Mass m/e ; 414(MH⁺)

・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.70~1.79(2H, m), 1.80~1.89(2H, m), 2.31~2.42(1H, m), 2.90~2.97(2H, m), 3.39~3.45(2H, m), 5.15(2H, s), 5.96(2H, s), 6.61(1H, d, J=8.0Hz), 6.73(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.30(1H, d, J=2.0Hz), 7.38(1H, d, J=8.4Hz)

実施例9.9~10.8

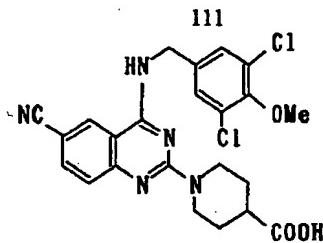
実施例4.3~4.4の方法に準じて以下の化合物を得た。

40 【0488】実施例9.9

2- (4-カルボキシペリジノ) - 4- (3, 5-ジクロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノキナゾリン

【0489】

【化186】



【0490】・分子式 ; C₂₁H₂₁Cl₂N₆O₃

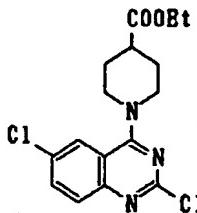
- ・收率 (%) ; 98
- ・融点 (℃) ; 255 ~ 256 (分解)
- ・Mass m/e ; 486 (M+1)
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ; 1.36 (2H, brm), 1.80 (2H, brm), 2.52 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 4.59 (2H, brm), 7.29 (1H, d, J=8.8Hz), 7.50 (2H, s), 7.75 (1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.53 (1H, d, J=1.6Hz), 8.85 (1H, brt, J=6.0Hz), 12.18 (1H, brs)

実施例 100

2,6-ジクロロ-4-(4-エトキシカルボニルビペリジノ)キナゾリン

【0491】

【化187】



【0492】・分子式 ; C₁₆H₁₇Cl₂N₃O₂

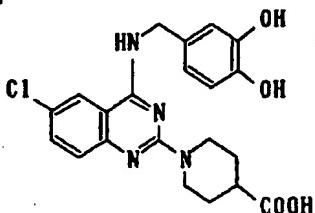
- ・收率 (%) ; 100
- ・融点 (℃) ; 101 ~ 103
- ・Mass m/e ; 354 (M+1)
- ・NMR δ (CDCl₃) ; 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 1.99 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.69 (1H, m), 3.35 (2H, dt, J=11.2Hz, 2.4Hz), 4.20 (2H, q, J=7.2Hz), 4.31 (2H, dt, J=13.6Hz, 3.6Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.2Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 7.79 (1H, d, J=2.2Hz)

実施例 101

2-(4-(カルボキシペリジノ)-4-(3,4-ジヒドロキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0493】

【化188】



【0494】・分子式 ; C₂₁H₂₁Cl₂N₆O₄

・收率 (%) ; 95

・融点 (℃) ; 216 ~ 218 (分解)

・Mass m/e ; 429 (M⁺)

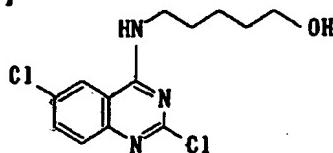
- ・NMR δ (DMSO-d₆) ; 1.38 ~ 1.47 (2H, m), 1.80 ~ 1.84 (2H, m), 2.44 ~ 2.49 (1H, m), 2.93 ~ 3.00 (2H, m), 4.48 (2H, d, J=5.6Hz), 4.57 ~ 4.61 (2H, m), 6.60 ~ 6.65 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=1.6Hz), 7.24 (1H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.15 (1H, d, J=2.0Hz), 8.48 (1H, brs), 8.675 (1H, s), 8.75 (1H, s), 12.14 (1H, brs)

10 実施例 102

2,6-ジクロロ-4-(5-ヒドロキシペンチル)アミノキナゾリン

【0495】

【化189】



【0496】・分子式 ; C₁₃H₁₅Cl₂N₃O

・收率 (%) ; 82

・融点 (℃) ; 134 ~ 135

・Mass m/e ; 300 (M+1)

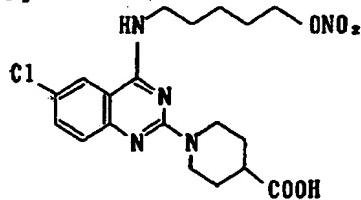
- ・NMR δ (CDCl₃) ; 1.53 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.76 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.66 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.67 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, brs), 8.20 (1H, d, J=2.4Hz)

実施例 103

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(5-ニトロキシペンチル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0497】

【化190】



40 【0498】・分子式 ; C₁₉H₂₁Cl₂N₆O₅

・收率 (%) ; 80

・融点 (℃) ; 176 ~ 179 (分解)

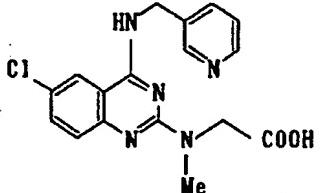
・Mass m/e ; 438 (M⁺)

- ・NMR δ (DMSO-d₆) ; 1.34 ~ 2.00 (10H, m), 2.57 ~ 2.64 (1H, m), 3.18 ~ 3.59 (4H, m), 4.44 ~ 4.58 (4H, m), 7.72 ~ 7.86 (2H, m), 8.39 ~ 8.41 (1H, m), 12.31 (2H, brs)

実施例 104

2-(カルボキシメチル)メチルアミノ-4-(3-ビリジルメチル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【化191】

【0500】・分子式 ; C₁₉H₂₁ClN₆O₂

・收率 (%) ; 97

・融点 (℃) ; 222 ~ 223

・Mass m/e ; 358(M+1)

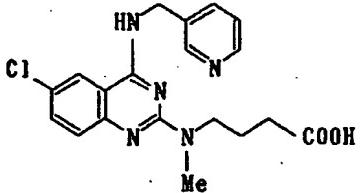
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 3.10(3H, s), 4.22(2H, brs), 4.63(2H, brs), 7.31(2H, m), 7.48(1H, m), 7.72(1H, m), 8.14(1H, d, J=2.4Hz), 8.43(1H, d, J=4.8Hz), 8.59(1H, m), 8.66(1H, brs)

実施例105

2-(N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチルアミノ)-4-(3-ピリジルメチル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0501】

【化192】

【0502】・分子式 ; C₂₀H₂₂ClN₆O₂

・收率 (%) ; 41

・融点 (℃) ; 110 ~ 112

・Mass m/e ; 386(M+1)

・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.67(2H, brs), 2.09(2H, m), 3.02(3H, s), 3.53(2H, t, J=6.8Hz), 4.67(2H, d, J=5.6Hz), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.31(1H, dd, J=8.0Hz, 4.8Hz), 7.47(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.73(1H, d, J=8.0Hz), 8.13(1H, d, J=2.0Hz), 8.41(1H, d, J=4.8Hz), 8.58(1H, s), 8.62(1H, brs), 12.04(1H, brs)

実施例106

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(2-ピリジルメチル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0503】

【化193】

【0504】・分子式 ; C₂₀H₂₂ClN₆O₂

・收率 (%) ; 92

・融点 (℃) ; 235 ~ 237

・Mass m/e ; 398(M+1)

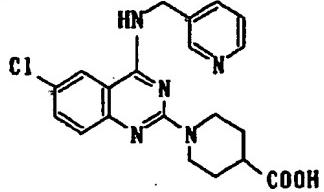
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.25~1.45(2H, m), 1.71~1.83(2H, m), 2.45~2.54(1H, m), 2.93~3.10(2H, m), 4.37~4.48(2H, m), 4.77(2H, d, J=5.5Hz), 7.25(1H, dd, J=7.7Hz, 5.0Hz), 7.37(1H, d, J=7.7Hz), 7.48(1H, brs), 7.63(1H, brs), 7.73(1H, td, J=7.7Hz, 1.6Hz), 8.34(1H, brs), 8.51(1H, brd, J=5.0Hz), 12.23(1H, brs)

実施例107

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3-ピリジルメチル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0505】

【化194】

20 【0506】・分子式 ; C₂₀H₂₂ClN₆O₂

・收率 (%) ; 93

・融点 (℃) ; >250

・Mass m/e ; 398(M+1)

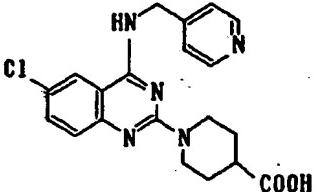
・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.45~1.60(2H, m), 1.84~1.97(2H, m), 2.58~2.68(1H, m), 3.25~3.45(2H, m), 4.45~4.54(2H, m), 4.80(2H, d, J=5.7Hz), 7.41(1H, dd, J=7.9Hz, 4.8Hz), 7.82(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.86~7.96(2H, m), 8.50(1H, d, J=4.8Hz), 8.55(1H, d, J=1.6Hz), 8.69(1H, s)

30 実施例108

2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(4-ピリジルメチル)アミノ-6-クロロキナゾリン

【0507】

【化195】

【0508】・分子式 ; C₂₀H₂₂ClN₆O₂

・收率 (%) ; 89

・融点 (℃) ; 167 ~ 168

・Mass m/e ; 398(M+1)

・NMR δ(DMSO-d₆) ; 1.24~1.36(2H, m), 1.68~1.77(2H, m), 2.40~2.49(1H, m), 2.86~2.96(2H, m), 4.42~4.50(2H, m), 4.66(2H, d, J=5.7Hz), 7.28(1H, d, J=9.0Hz), 7.34(2H, d, J=6.0Hz), 7.51(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz),

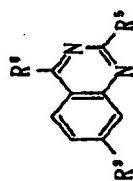
8.18(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.47(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.74(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$)

実施例109～144

前記のいずれかの方法で、以下に示す化合物を合成した。

【0509】

【表2】



実施例	R ^a	R ^b	R ^c	融点(°C)	吸率(%)	Mass s	NMR	備考
109	C1			284-285	97	441(M+1)	δ (DMSO-d ₆) 1.70(2H, brs), 1.90(2H, m), 2.54(1H, m), 3.11(2H, m), 3.98(2H, m), 4.40(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.93(2H, s), 6.80(2H, brs), 6.84(1H, brs), 7.02(1H, m), 7.28(1H, m), 7.44(1H, m), 7.68(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 12.24(1H, brs)	

【0510】

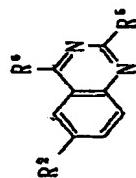
【表3】

10

20

30

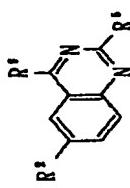
40



実施例	R ^a	R ^b	R ^c	融点(°C)	吸率(%)	Mass s	NMR	備考
110	C1			>250	17	393(MH ⁺)	δ (DMSO-d ₆) 1.28-1.88(10H, m), 2.46-2.48(1H, m), 2.91-3.01(2H, m), 3.85-3.42(4H, m), 4.39(1H, brs), 4.57-4.63(2H, m), 7.22(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 8.11(1H, brt, $J=4.0\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)	

【0511】

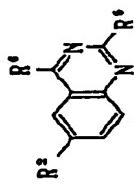
【表4】



実施例	R'	R''	R'''	融点 (°C)	収率 (%)	Mass	NMR	備考
111	C1	-N(COOR) ₂		>250	100	361(MH ⁺)	δ (DMSO) : 0.23-0.29(2H, m), 0.41-0.48(2H, m) 1.11-1.22(1H, m), 1.40-1.52(2H, m) 1.81-1.87(2H, m), 2.45-2.52(1H, m) 2.93-3.01(2H, m), 3.26-3.35(2H, m) 4.60-4.67(2H, m) 7.25(1H, d, J=9.2Hz) 7.47(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 8.14(1H, m), 8.16(1H, d, J=2.4Hz) 12.18(1H, brs)	
112	C1	C1	-N(COOH) ₂	172-174	43	323(M+1)	δ (DMSO-d ₆) : 1.75(2H, m), 1.98(2H, m), 2.64(1H, m) 3.39(2H, m), 4.23(2H, brd, J=13.2Hz) 7.71(1H, d, J=8.8Hz) 7.84(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 7.93(1H, d, J=2.0Hz)	

【0512】

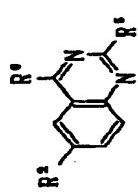
【表5】



実施例	R [*]	R [†]	R [‡]	融点 (°C)	收率 (%)	Mass s	NMR	備考
113	C1	-N(COOPH) ₂	-N(COOH)C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ COOPH	260- 262	91	419(M+1) 469(M+1)	δ (DMSO-d ₆) 1.60(2H, m), 1.74(2H, m) 1.97(4H, brt, J=5.2Hz), 2.68(2H, m) 3.32(2H, t, J=11.6Hz) 3.53(2H, t, J=11.6Hz) 4.36(2H, d, J=13.6Hz) 4.57(2H, d, J=13.2Hz) 7.82(1H, d, J=9.2Hz) 7.86(1H, s), 8.18(1H, d, J=9.2Hz) 13.0(1H, brs)	塩酸塩
114	C1	-N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ COOPH) ₂	-N(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ COOPH) ₂	159- 160	58	469(M+1) 483(M+1)	δ (DMSO-d ₆) 1.21(3H, t, J=7.2Hz), 1.75(2H, brs) 1.85(2H, brs), 2.65(1H, m) 3.14(2H, brs), 4.00(2H, brs) 4.10(2H, q, J=7.2Hz) 4.43(2H, d, J=6.0Hz), 5.94(2H, s) 6.80(2H, brs), 6.91(1H, brs) 7.34(1H, brd, J=8.2Hz) 7.43(1H, brs) 7.51(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 7.62(1H, d, J=2.4Hz)	

【0513】

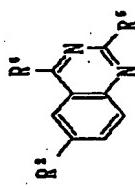
【表6】



実施例	R ¹	R ²	R ¹	融点 (°C)	收率 (%)	Mass	NMR	備考
115	Cl	-N(H)-C ₆ H ₄ -O-	-N(COOH)-C ₆ H ₄ -O-	238- 239	68	441(M+) [*]	δ (DMSO-d ₆) 1.75(2H, brm), 1.94(2H, brm) 2.56(1H, m), 3.14(2H, brm) 3.99(2H, brm), 4.43(2H, d, J=6.4Hz) 5.94(2H, s), 6.81(2H, brs) 6.91(1H, brs), 7.34(1H, brd, J=8.8Hz) 7.43(1H, brs) 7.51(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 7.62(1H, d, J=2.4Hz)	

【0514】

【表7】



実施例	R'	R''	R'	融点 (°C)	収率 (%)	Mass	NMR	備考
116	C1	-N(CO ₂ H) ₂		244-245 充量的 443(M+1) [*]			δ (DMSO-d ₆) 1.49(2H, m), 1.88(2H, m), 2.53(1H, m) 3.08(2H, m), 3.74(3H, s) 4.58(2H, d, J=5.2Hz), 4.61(2H, m) 6.71(1H, d, J=8.0Hz) 6.80(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.99(1H, d, J=2.0Hz), 7.38(1H, brs) 7.58(1H, brs), 8.25(1H, brs) 8.86(1H, s), 12.19(1H, brs)	
117	C1	-N(CO ₂ H) ₂		254-255 (分解点)	92	443(M+1) [*]	δ (DMSO-d ₆) 1.48(2H, m), 1.88(2H, m), 2.54(1H, m) 3.10(2H, m), 3.72(3H, s), 4.54(2H, m) 4.56(2H, d, J=5.6Hz) 6.77(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 6.82(1H, d, J=2.0Hz) 6.84(1H, d, J=8.0Hz) 7.45(1H, brs), 7.60(1H, brs) 8.28(1H, brs), 8.90(1H, s) 12.21(1H, brs)	

【0515】

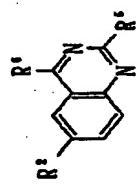
【表8】

(64)

125

特開平10-95776

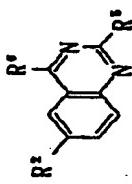
126



実施例	R'	R''	R'	融点 (°C)	收率 (%)	Mass	NMR	備考
118	C1	C1		193-194	58	350(M+1) [*]	δ (CDMSO-d ₆) : 3.71(3H, s), 4.57(2H, d, J=5, 6Hz) 6.74(1H, dd, J=8, 4Hz, 2, 0Hz) 6.77(1H, d, J=2, 0Hz) 6.84(1H, d, J=8, 4Hz) 7.62(1H, d, J=8, 8Hz) 7.79(1H, dd, J=8, 8Hz, 2, 4Hz) 8.46(1H, d, J=2, 4Hz) 8.91(1H, s), 9.22(1H, t, J=5, 6Hz)	

【0516】

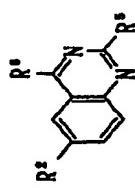
【表9】



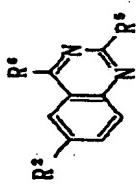
実施例	R ²	R ¹	R ⁴	融点 (°C)	收率 (%)	Mass	NMR	備考
119	Cl	-N(COEt) ₂	HN-C ₆ H ₃ (OH)(OMe)	173-	78	471(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) : 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.72(2H, m), 1.98(2H, m), 2.56(1H, m), 3.05(2H, m), 3.88(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.2Hz) 4.68(2H, d, J=5.2Hz), 4.82(2H, m), 5.56(1H, t, J=5.2Hz), 5.65(1H, brs), 6.90(3H, m), 7.39(1H, d, J=8.8Hz), 7.42(1H, d, J=2.4Hz), 7.44(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz)	
120	Cl	-N(COEt) ₂	HN-C ₆ H ₃ (OH)(OMe)	170-	91	471(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) : 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.72(2H, m), 1.97(2H, m), 2.55(1H, m), 3.04(2H, m), 3.90(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 4.68(2H, d, J=5.2Hz), 4.80(2H, m), 5.57(1H, t, J=5.2Hz), 5.68(1H, brs), 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.97(1H, d, J=2.0Hz), 7.38(1H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, d, J=2.4Hz), 7.43(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz)	

【0517】

【表10】



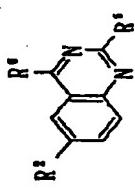
実施例	R'	R"	R'	融 点 (°C)	吸 率 (%)	Mass	NMR	備 考
121	C1	-N(COONa)P <i>i</i>		>260	99	476(M+1) [*]	δ (DMSO-d ₆) : 1.53(2H, m), 1.90(2H, m), 2.62(1H, m) 3.29(2H, m), 4.41(2H, m) 4.83(2H, d, J=5.6Hz) 7.74(1H, d, J=8.4Hz) 7.76(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz)	塩酸塩
122	C1	-N(COONa)P <i>i</i>		>260	65	446(M+1) [*]	δ (DMSO-d ₆) : 1.58(2H, m), 1.95(2H, m), 2.63(1H, m) 3.32(2H, m), 4.45(2H, m) 4.62(2H, d, J=5.2Hz), 5.33(2H, brs) 6.58(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 6.79(1H, d, J=2.0Hz) 7.13(1H, d, J=8.0Hz) 7.85(1H, d, J=8.8Hz) 7.88(1H, d, J=8.8Hz) 8.51(1H, s), 10.14(1H, brs) 12.22(1H, brs)	塩酸塩



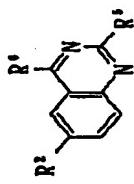
実施例	R ^a	R ^b	R ^c	融点 (°C)	吸率 (%)	Mass s	NMR	備考
123	Cl	-N(COEt) ₂		218- 219	25	476(M+1)* (分解点)	δ (DMSO-d ₆) : 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 1.57(2H, m) 1.96(2H, m), 2.73(1H, m), 3.31(2H, m) 4.08(2H, q, J=7.2Hz), 4.49(2H, m) 4.61(2H, d, J=5.6Hz) 6.59(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 6.79(1H, d, J=2.0Hz) 7.13(1H, d, J=8.0Hz) 7.85(1H, dd, J=9.2Hz, 2.4Hz) 7.93(1H, d, J=9.2Hz) 8.53(1H, d, J=2.4Hz) 10.19(1H, brt, J=5.6Hz) 12.31(1H, brs)	
124	Cl	Cl		186- 187	77	350(M+1)*	δ (DMSO-d ₆) : 3.74(3H, s), 4.58(2H, d, J=5.6Hz) 6.70(1H, d, J=8.0Hz) 6.75(1H, d, J=8.0Hz, 1.6Hz) 7.00(1H, d, J=1.6Hz) 7.61(1H, d, J=8.0Hz) 7.78(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.48(1H, d, J=2.4Hz), 8.87(1H, s) 8.19(1H, t, J=5.6Hz)	

【0519】

【表12】



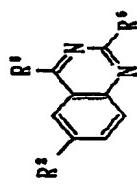
実施例	R ¹	R ²	R ³	融点 (°C)	吸率 (%)	Mass	NMR	備考
125	C1	-N(COOC ₂ H ₅) ₂	-N(COOC ₂ H ₅) ₂	175-176	76	475(C≡H) [*]	δ (DMSO-d ₆) 1.198(3H, t, J=7.2Hz) 1.203(3H, t, J=7.2Hz), 1.65(2H, m) 1.78(2H, m), 2.01(4H, m), 2.76(1H, m) 2.82(1H, m), 3.3(2H, m), 3.55(2H, m) 4.09(2H, q, J=7.2Hz) 4.10(2H, q, J=7.2Hz), 4.41(2H, m) 4.53(2H, m) 7.84(H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz) 7.90(H, d, J=1.6Hz) 8.00(H, d, J=8.8Hz)	塩酸性
126	C1	C1	C1	220-221	71	383(C≡H) [*]	δ (DMSO-d ₆) 4.81(2H, d, J=5.6Hz) 7.67(1H, d, J=8.4Hz) 7.71(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.74(1H, d, J=8.4Hz) 7.84(H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 8.11(H, d, J=2.0Hz) 8.44(H, d, J=2.0Hz) 9.39(H, t, J=5.6Hz)	



実施例	R'	R'	R'	融点 (°C)	收率 (%)	Mass	NMR	備考
127	Cl	-N(COOR') ₂		230- 231	73	504(M+1) [*]	δ (DMSO-d ₆) 1.20(3H, t, J=7.2Hz), 1.51(2H, m) 1.89(2H, m), 2.72(1H, m), 3.27(2H, m) 4.08(2H, q, J=7.2Hz), 4.44(2H, m) 4.82(2H, d, J=5.6Hz) 7.73(1H, d, J=8.4Hz) 7.76(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz) 7.85(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz) 7.92(1H, d, J=8.8Hz) 8.14(1H, d, J=2.0Hz) 8.52(1H, d, J=2.0Hz), 10.35(1H, brs) 12.35(1H, brs)	塩酸塩
128	Cl	-N(COOH)R'		>260	85	446(M+1) [*]	δ (DMSO-d ₆) 1.58(2H, m), 1.95(2H, m), 2.63(1H, m) 3.32(2H, m), 4.45(2H, m) 4.62(2H, d, J=5.2Hz), 5.38(2H, brs) 6.58(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz) 6.79(1H, d, J=2.0Hz) 7.13(1H, d, J=8.0Hz) 7.85(1H, d, J=8.8Hz) 7.89(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, s) 10.14(1H, brs), 12.22(1H, brs)	塩酸塩

【0521】

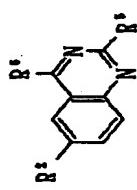
【表14】



実施例	R ¹	R ²	R ³	融点(℃)	收率(%)	Mass	NMR	備考
129	OMe	H		85			δ (CDCl ₃) : 1.95-2.10(3H, m), 2.37(1H, m) 3.58(3H, s), 4.05-4.20(2H, m) 5.58(1H, m), 5.93(1H, s), 5.94(1H, s) 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 6.84(1H, s) 6.85(1H, d, J=8.4Hz) 7.30(1H, d, J=10.0Hz), 7.35(1H, s) 7.74(1H, d, J=10.0Hz), 8.53(1H, s)	
130	C1	-N(CD ₃) ₂	COOH	139-140	83	485(NH) [*]	δ (DMSO-d ₆) : 1.44(2H, m), 1.82(2H, m), 2.03(2H, m) 2.46(1H, m), 2.94(2H, m), 3.59(2H, m) 3.98(2H, t, J=6.0Hz), 4.62(2H, m) 5.91(2H, s) 6.32(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz) 6.56(1H, d, J=2.4Hz) 6.75(1H, d, J=8.4Hz) 7.22(1H, d, J=8.8Hz) 7.44(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz) 8.05(1H, brs), 8.08(1H, d, J=2.4Hz) 12.14(1H, brs)	138

【0522】

【表15】



139

(71)

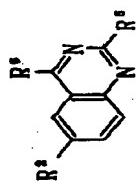
特開平10-95776

140

実施例	R ¹	R ⁴	融点 (°C)	收率 (%)	Mass	NMR	備考
131	Cl	-N(COEt)C1CCCN1	184-185	97	513(M+1) [*]	δ (DMSO-d ₆) : 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.59(2H, m) 1.95(2H, m), 2.05(2H, m), 2.72(1H, m) 3.3(2H, m), 3.71(2H, m) 3.98(2H, t, J=6.0Hz) 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 4.48(2H, m) 5.91(2H, s) 6.29(1H, dd, J=8, 4Hz, 2.4Hz) 6.52(1H, d, J=2, 4Hz) 6.74(1H, d, J=8, 4Hz), 7.81(2H, brs) 8.41(1H, brs), 9.59(1H, brs) 12.07(1H, brs)	塩酸塩
132	Cl	Cl	148-149	87	392(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) : 2.21(2H, m), 3.88(2H, m) 4.16(2H, t, J=5.4Hz), 5.94(2H, s) 6.39(1H, dd, J=8, 4Hz, 2.8Hz) 6.56(1H, d, J=2, 8Hz), 6.72(1H, brs) 6.74(1H, d, J=8, 4Hz) 7.63(1H, d, J=2, 0Hz) 7.66(1H, dd, J=8, 8Hz, 2.0Hz) 7.70(1H, d, J=8, 8Hz)	

【0523】

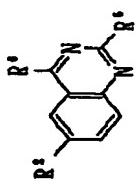
【表16】



実施例	R ^a	R ^b	R ^c	融点 (°C)	收率 (%)	Mass	NMR	備考
133 C1	-N(COOC) ₂	HN- C6H ₅		240- 241 (分解点)	60 397(M+1) [*]		δ (DMSO-d ₆) : 1.39(2H, m), 1.80(2H, m), 2.47(1H, m) 2.96(2H, m), 4.57(2H, m) 4.66(2H, d, J=5, 6Hz) 7.15-7.45(6H, m) 7.48(1H, dd, J=9, 2Hz, 1, 6Hz) 8.17(1H, d, J=1, 6Hz), 8.84(1H, brs) 12.15(1H, brs)	
134 C1	-N(COOC) ₂	HN- C6H ₅			166- 167 95	425(M+1) [*]	δ (DMSO-d ₆) : 1.19(3H, t, J=7, 2Hz), 1.57(2H, m) 1.94(2H, m), 2.73(1H, m), 3.31(2H, m) 4.08(2H, q, J=7, 2Hz), 4.48(2H, m) 4.77(2H, d, J=5, 6Hz) 7.25-7.45(5H, m), 7.85(2H, s) 8.52(1H, s), 10.19(1H, brs) 12.19(1H, brs)	塗酸塩

【0524】

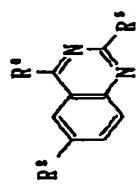
【表17】



実施例	R ¹	R ²	R ³	融点 (°C)	收率 (%)	Mass	NMR	備考
135	CN	Cl		248- 249	78	393(M+1) [*]	δ (DMSO-d ₆) : 3.81(3H, s), 4.71(2H, d, J=5, 6Hz) 7.55(2H, s), 7.76(1H, d, J=8, 4Hz) 8.14(1H, dd, J=8, 4Hz, 2, 0Hz) 8.88(1H, d, J=2, 0Hz) 9.49(1H, brt, J=5, 6Hz)	
136	CN	-N(COOC ₂ H ₅) ₂		207- 208	82	514(M+1) [*]	δ (DMSO-d ₆) : 1.17(3H, t, J=7, 2Hz), 1.38(2H, brw) 1.82(2H, brw), 2.82(1H, m) 3.03(2H, m), 3.78(3H, s) 4.05(2H, q, J=7, 2Hz) 4.59(2H, brd, J=5, 6Hz) 4.63(2H, brw), 7.29(1H, d, J=8, 8Hz) 7.50(2H, s) 7.75(1H, dd, J=8, 8Hz, 2, 0Hz) 8.53(1H, d, J=2, 0Hz) 8.86(1H, brt, J=5, 6Hz)	

【0525】

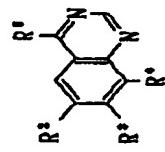
【表18】



実施例	R ^a	R ^b	R ^c	融点(°C)	收率(%)	Mass	NMR		備考
							δ(DMSO-d ₆)	δ(CDCl ₃)	
137	C1	-N(COONa) ₂		216-218	95	429(CdH ⁺) (分解点)	1.88-1.47(2H, m), 2.44-2.49(1H, n), 4.48(2H, d, J=5.6Hz) 4.57-4.81(2H, m), 6.74(1H, d, J=1.8Hz) 7.24(1H, d, J=8.8Hz)	1.80-1.84(2H, m), 2.93-3.00(2H, n), 4.60-4.65(2H, m), 8.15(1H, d, J=2.0Hz), 8.675(1H, s), 8.75(1H, s), 12.14(1H, brs)	

【0526】

【表19】



147

(75)

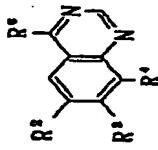
特開平10-95776

148

実施例	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	融点 (°C)	吸率 (%)	Mass	NMR	備考
138	MeO	MeO	MeO		163-164	70	362(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) 1.41(2H, m), 2.16(2H, m), 2.60(1H, m) 3.69(2H, m), 4.02(3H, s), 4.03(3H, s) 4.11(3H, s), 4.55(2H, m), 4.63(1H, s) 5.06(1H, s), 5.75(1H, brs) 6.83(1H, brs), 8.59(1H, s)	
139	MeO	MeO	MeO		173-174	37	376(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) 1.79(2H, m), 1.79(2H, m) 2.14(2H, dd, J=14.4Hz, 5.6Hz) 2.27(1H, m), 3.68(2H, m), 3.99(3H, s) 4.02(3H, s), 4.11(3H, s), 4.50(2H, m) 4.62(1H, s), 5.03(1H, s), 5.78(1H, brs) 6.78(1H, s), 8.60(1H, s)	
140	MeO	MeO	MeO		170-171	70	362(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) 1.87(2H, m), 1.99(2H, m), 2.63(1H, m) 3.73(2H, m), 4.00(3H, s), 4.03(3H, s) 4.11(3H, s), 4.58(2H, m), 4.80(1H, s) 5.17(1H, s), 6.14(1H, brs), 6.80(1H, s) 8.59(1H, s)	

【0527】

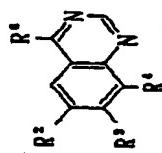
【表20】



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融点 (°C)	收率 (%)	Mass	NMR	備考
141	MeO	MeO	MeO		143-144	24	376(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) : 1.77(2H, m), 1.80(2H, m), 1.97(2H, m), 2.07(1H, m), 3.64(2H, m), 3.98(3H, s) 4.03(3H, s), 4.10(3H, s), 4.58(2H, m) 4.83(1H, s), 5.12(1H, s), 6.24(1H, brs) 6.92(1H, s), 8.80(1H, s)	
142	MeO	MeO	MeO		139-140	88	803(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) : 2.18(2H, quintet, J=8.8Hz) 2.52(1H, t, J=8.8Hz) 3.85(2H, dt, J=8.8Hz, 6.0Hz) 3.99(3H, s), 4.03(3H, s), 4.10(3H, s) 6.29(1H, brs), 6.90(1H, s), 8.60(1H, s)	
143	MeO	MeO	MeO		160-161	94	317(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) : 1.81(2H, m), 1.94(2H, m), 2.47(2H, t, J=6.8Hz) 3.75(2H, dt, J=6.8Hz, 6.0Hz) 4.00(3H, s), 4.03(3H, s), 4.11(3H, s) 5.91(1H, brs), 6.82(1H, s), 8.60(1H, s)	

【0528】
【表21】

151



実施例	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)	收率 (%)	Mass	NMR	備考
	MeO	MeO	MeO	CN					
144					155-156	75	33(M+1) [*]	δ (CDCl ₃) : 1.8-1.8(6H, m), 2.40(2H, t, J=7.0Hz), 3.70(2H, dt, J=7.0Hz, 5.6Hz), 4.00(3H, s), 4.03(3H, s), 4.11(3H, s), 6.00(1H, brs), 6.84(1H, s), 8.60(1H, s)	

10

20

30

40

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶
C 0 7 D 235/08
239/84
239/86

識別記号

F I
C 0 7 D 235/08
239/84
239/86

239/90		239/90	
239/94		239/94	
401/04	2 1 1	401/04	2 1 1
	2 3 9		2 3 9
401/12	2 3 9	401/12	2 3 9
401/14	2 3 9	401/14	2 3 9
403/12	2 3 3	403/12	2 3 3
405/06	2 3 5	405/06	2 3 5
405/12	2 3 9	405/12	2 3 9
405/14	2 0 7	405/14	2 0 7
	2 1 1		2 1 1
	2 3 3		2 3 3
413/12	2 3 9	413/12	2 3 9
471/04	1 1 8	471/04	1 1 8 Z

(72)発明者 生田 博憲
茨城県牛久市栄町2-35-12

(72)発明者 木村 穎治
茨城県つくば市梅園2-16-1 ルンビー
ニ梅園604

(72)発明者 佐伯 隆生
茨城県北相馬郡守谷町松前台2-9-6

(72)発明者 足立 秀之
茨城県稲敷郡阿見町中央7-7-18

(72)発明者 徳村 忠一
茨城県土浦市桜ヶ丘町32-5

(72)発明者 餅田 久利
愛知県江南市藤ヶ丘7-1-2 江南団地
216-106

(72)発明者 秋田 靖典
茨城県筑波郡谷和原村下小目122

(72)発明者 左右田 茂
茨城県牛久市牛久町1687-21

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.